

**Etude Clinique, Biologique et Thérapeutique
des Comas Hépatiques
et des Insuffisances Hépatiques graves**

Travail du Service du Professeur Agrégé A. VACHON

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 21 DÉCEMBRE 1955

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

JOLY Jean

Externe des Hôpitaux de Lyon

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 14 Mai 1929 à PRÉTY (Saône-et-Loire)



IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS
CAMILLE ANNEQUIN, 19, RUE ROUX-SOIGNAT, LYON

—
1955

ÉTUDE CLINIQUE, BIOLOGIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
DES COMAS HÉPATIQUES
ET DES INSUFFISANCES HÉPATIQUES GRAVES

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen Honoraire...	MM. J. LEPINE
Doyen	H. HERMANN
Assesseur	J. GATE

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. NICOLAS, COLLET, CLUZET, BERARD, GUIART, PIERY, CADE, PATEL, LEPINE, SAVY, TRILLAT, LERICHE, MOURIQUAND, MAZEL, LEULIER, GARIN

PROFESSEURS

Clinique médicale A.....	MM. FROMENT
Clinique médicale B.....	P. RAVAUT
Clinique chirurgicale A.....	SANTY
Clinique chirurgicale B.....	WERTHEIMER
Clinique ophtalmologique.....	BONNET
Clinique urologique.....	CIBERT
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.....	DUFOUT
Clinique dermatologique et syphilligraphique.....	GATE
Clinique neuro-psychiatrique et Hygiène mentale.....	DECHAUME
Clinique des maladies infectieuses et bactériologie.....	SEDALLIAN
Clinique de chirurgie orthopédique et chirurgie infantile.....	GUILLEMINE
Clinique gynécologique.....	POLLOSSON
Clinique obstétricale.....	PIGEAUD
Clinique stomatologique.....	DUCLOS
Clinique médicale infantile et Hygiène premier âge.....	BERNHEIM
Clinique oto-rhino-laryngologie.....	MAYOUX
Physiologie.....	HERMANN
Anatomie pathologique.....	J.-F. MARTIN
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	PONTHUS dét. à Beyrouth
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire.....	ROCHET
Chimie organique et Toxicologie.....	CHAMBON
Pathologie générale et expérimentale.....	JOSSERAND
Hydrologie thérapeutique, Climatologie et Ecologie sociale.....	DELORE
Anatomie.....	GABRIELLE
Pathologie interne.....	CROIZAT
Chimie biologique et médicale.....	ENSELME
Pathologie chirurgicale.....	MALLET-GUY
Histologie.....	NOEL
Pharmacie galénique et matière médicale.....	REVOL
Médecine du Travail.....	BOURRET
Thérapeutique.....	LEVRAT
Hygiène et Action sanitaire et sociale.....	SOHIER
Biologie médicale et pharmacodynamie.....	JOURDAN
Botanique et cryptogamie.....	NETIEN
Propédeutique chirurgicale.....	BERTRAND
Chimie analytique pharmaceutique.....	BADINAND
Pharmacie et Pharmacologie.....	DREVON
Médecine légale et déontologie.....	ROCHE
Parasitologie et Pathologie exotique.....	X...

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Obstétrique.....	MM. BANSSILLON
Physique biologique.....	BERGER

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Parasitologie.....	MM. ROMAN	Ph. galén. et mat. méd.	MM. DORCHE
Parasitologie.....	COUDERT	Anatomie.....	DUROUX
Physiologie.....	J.-F. CIER	Pharm. et pharmacolog.	A. CIER
Physiologie.....	CHATONNET	Hygiène.....	BENAZET
Chimie biol. et médic.	R. CREYSEL	Anatomie pathologique.	FEROLDI
Bactériologie.....	A. BERTOYE	Chim. organ. et toxicol.	PERROT

AGRÉGÉS EN EXERCICE

Pathologie médicale....	MM. GALY	Ophtalmologie.....	MM. PAUFIQUE
Pathologie médicale....	GONIN	Obstétrique.....	MAGNIN
Pathologie médicale....	GUINET	Obstétrique.....	J. MATHIEU
Pathologie médicale....	PONT	Obstétrique.....	BURTHIAULT
Pathologie médicale....	VIGNON	Oto-rhino-laryngologie ..	GIGNOUX
Pathologie médicale....	REVOL	Dermato-vénérologie ..	THIERS
Pathologie médicale....	TRAEGER	Urologie.....	PERRIN
Pathologie chirurgicale..	MANSUY	Neuro-chirurgie.....	LECUIRE
Pathologie chirurgicale..	DARGENT	Orthopédie.....	J. MARION
Pathologie chirurgicale..	GUILLET	Stomatologie.....	FREIDEL
Pathologie chirurgicale..	P. MARION	Electro-radiologie.....	PAPILLON
Pathologie chirurgicale..	MICHAUD	Pédiatrie et puériculture	FRANÇOIS
Pathologie chirurgicale..	JAUBERT de BEAUJEU	Thérapeutique.....	BRETTE
Pathologie chirurgicale..	SAUTOT	Maladies infectieuses....	MONNET

CHARGÉ DES FONCTIONS D'AGRÉGÉ

Médecine légale.....	M. COLIN
----------------------	----------

CHARGÉS DES FONCTIONS DE MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Histologie.....	MM. L. DUMONT
Physique biologique.....	MORET

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. LEVRAT, Président ; GIRARD, VACHON, TRAEGER, Assesseurs

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

**Etude Clinique, Biologique et Thérapeutique
des Comas Hépatiques
et des Insuffisances Hépatiques graves**

Travail du Service du Professeur Agrégé A. VACHON

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 21 DÉCEMBRE 1955

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

JOLY Jean

Externe des Hôpitaux de Lyon

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 14 Mai 1929 à PRÉTY (Saône-et-Loire)



IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS
CAMILLE ANNEQUIN, 19, RUE ROUX-SOIGNAT, LYON

—
1955



A MON PERE ET A MA MERE

En témoignage de mon affection et de ma
reconnaissance pour tant de sacrifices consentis
à mon intention.

A MES GRANDS-PARENTS

A MA SŒUR

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEVRAT

Il a bien voulu nous faire le grand honneur
d'accepter la présidence de notre Jury de Thèse.
Nous lui exprimons toute notre gratitude et
l'assurons de nos sentiments très respectueux.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. GIRARD

Il a bien voulu être notre Juge ; nous l'en remercions et le prions de croire à notre respectueuse reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ VACHON

Pendant le semestre d'Externat passé dans son Service, nous avons admiré sa grande amabilité et apprécié la richesse de son enseignement. Il a bien voulu nous confier ce travail et nous aider dans son élaboration. Nous l'en remercions vivement et le prions de croire à notre respectueux attachement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ TRAEGER

Il a bien voulu juger notre travail. Qu'il trouve ici l'expression de nos respectueux remerciements.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

Externat provisoire :

MONSIEUR LE PROFESSEUR MALLET-GUY
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MATHIEU

Externat :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BRUN
MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLEMINET
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DESJACQUES
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CLAVEL
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ VACHON
MONSIEUR LE PROFESSEUR FROMENT
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GONIN

Homages respectueux.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE ET DE L'HOPITAL MILITAIRE DES GENETTES

A MONSIEUR LE MEDECIN-GÉNÉRAL GIRAUD

Professeur Agrégé du Val de Grâce
Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire

A NOS CONFERENCIERS D'EXTERNAT

MESSIEURS LES DOCTEURS NORMAND, SOLER, LOAEC, CHAPUIS

A NOS CAMARADES D'EXTERNAT,
DE LA FACULTE ET DE L'ECOLE DE SANTE

INTRODUCTION

L'insuffisance hépatique, parvenue à son stade ultime, aboutit à un coma presque inéluctablement mortel à plus ou moins longue échéance.

L'insuffisance hépatoprive totale, réalisée selon la technique de MANN, BOLLMAN et MAGATH chez le chien, puis ultérieurement chez le singe, apporte des renseignements et des points de comparaison précieux :

Dans les premières heures succédant à l'intervention, l'animal paraît normal, mais vers la sixième heure commencent à apparaître des manifestations pathologiques : d'abord, une hypotonie musculaire généralisée, puis des paralysies, des convulsions et un coma entraînant rapidement la mort. Ces accidents sont dus à une hypoglycémie progressive, et, en effet, si l'animal reçoit une perfusion de sérum glucosé, il recouvre un état apparemment normal, mais, vers la trentième heure, malgré la poursuite du traitement et même avec une glycémie normale, se produisent de nouveaux troubles : agitation, ataxie, diminution de la vue et de l'ouïe, coma et mort.

Durant les trente heures de survie, en dehors de l'hypoglycémie progressive (qui se produit même après pancréatectomie, antérieure ou concomitante à l'ablation du foie) apparaissent une série de manifestations liées à l'absence de la glande hépatique :

— Un ictère franc par bilirubinogénèse extrahépatique,

— Une hypoazotémie progressive avec augmentation proportionnelle de l'aminoacidémie. Même après néphrectomie, l'urée ne remonte pas, signant l'absence de désamination et d'uréogénèse chez l'animal sans foie.

Ainsi donc, l'animal meurt par arrêt de ces fonctions vitales primordiales : maintien du taux de la glycémie, et désintégration protidique, première étape de l'assimilation azotée.

Chez l'homme, l'insuffisance hépatique grave présente de nombreuses différences avec celle réalisée chez l'animal. En effet, une agression quelle qu'elle soit ne réalise jamais l'insuffisance hépatique d'emblée complète déterminée par l'hépatectomie.

D'autre part, le processus pathologique en cause ne restreint pas toujours son action au foie seul, et le résultat du dysfonctionnement de nombreux organes peut se trouver mêlé aux troubles proprement hépatiques.

Le foie malade peut, enfin, causer des perturbations s'ajoutant à celles de l'insuffisance hépatique proprement dite, et c'est ce qui a fait distinguer à N. FIESSINGER l'insuffisance hépatique du « foie absent » et celle du « foie présent ». Une cellule hépatique lésée peut, en effet, conserver certaines propriétés métaboliques et, d'autre part, la cytolyse plus ou moins massive est capable de retentir localement ou à distance, sur le rein par exemple, entraînant des réactions secondaires, capables de modifier dans une certaine mesure le tableau clinique et les données métaboliques.

ETIOLOGIE

Chez l'homme, l'insuffisance hépatique grave et le coma, qui est son mode de terminaison habituel, peuvent se voir au cours de toutes les affections aiguës ou chroniques de la glande. La multiplicité des étiologies apporte une touche particulière à la maladie sur un fond symptomatique commun, et l'on peut dire qu'il n'y a pas un, mais des comas hépatiques.

Les uns apparaissent secondaires aux maladies hépatiques chroniques :

- Ictère grave des cardiaques (CHABROL),
- Coma terminal des cancers du foie,
- Coma des cirrhoses, et singulièrement de la cyrrhose éthylique, où il est souvent difficile d'apprécier à côté de l'atteinte toxique une participation virale possible,
- Ictère grave des lithiasiques, chez des malades porteurs de calculs cholédociens entraînant une obstruction complète ou incomplète avec angiocholite.

D'autres se présentent comme primitifs :

1) Dus aux toxiques à hépatotropisme positif :

- Parmi lesquels certains produits médicamenteux : l'arsenic, les sels d'or, l'aminothiazol, mais surtout l'atophan, même à des doses thérapeutiques mais longtemps prolongées, ce qui peut faire intervenir une notion d'allergie à côté de l'effet proprement toxique. Il n'est pas jusqu'à l'anesthésie au chloroforme qui ne puisse réaliser une telle atteinte hépatique.
- Les intoxications criminelles relèvent surtout de l'extrait de Saturne et de l'apiol, utilisés comme abortifs, où, dans le tableau, domine la note rénale.
- Des produits industriels (phosphore, tétrachloréthane, trinitrotoluène, tétrachlorure de carbone) et même certains aliments (coquillages, champignons phalliniens) sont capables de conduire à l'insuffisance hépatique fatale.

2) Dus à des germes infectieux :

- Le virus amaril de la fièvre jaune.
- L'hématozoaire de la bilieuse hémoglobinurique.
- Le tréponème pâle du très rare ictère grave de la syphilis secondaire.
- Le leptospire de la spirochétose ictéro-hémorragique qui, dans nos régions du moins, revêt rarement la forme grave.
- Le perfringens.
 - Dans les septicémies après avortements, entraînant une hépatonéphrite, et posant parfois des problèmes diagnostiques avec l'intoxication par l'apiol.
 - Dans l'ictère bronzé de l'enfant.
- Les virus A et B de l'hépatite peuvent enfin être générateurs de coma hépatique dans la forme d'ictère grave d'emblée, d'ictère aggravé de BERGSTRAND, ou comme terme de l'ictère prolongé cirrhogène (cirrhose de MOSSÉ, MARCHAND, MALLORY).

Dans cette pluralité d'étiologies, deux surtout frappent par leur fréquence : l'hépatite virale et l'alcoolisme.

Les statistiques varient quelque peu avec les auteurs et avec les pays :

SNELL et BUTT, sur 8 cas, comptent 2 atrophies aiguës du foie et 6 cirrhoses alcooliques.

Les 12 cas étudiés par AMATUZIO et NESBITT comprennent 5 hépatites virales et 7 cirrhoses.

Parmi les 60 comas d'ADAMS et FOLEY, on trouve 40 cirrhoses éthyliques, contre 3 hémochromatoses, 1 cirrhose biliaire, 7 hépatites infectieuses aiguës ou chroniques, et 9 causes diverses. Les deux tiers de cette importante statistique parue aux Etats-Unis sont donc dus à l'alcoolisme.

WALSHE, au contraire, en Angleterre, trouve 12 atrophies aiguës sur 18 cas de coma hépatique.

DUCCI, au Chili, relève également un assez fort pourcentage de décès par hépatite virale, alors que DECOURT en France ne fait état que de 8 cas personnels d'ictère catarrhal aggravé, dans son étude portant sur plus de dix ans.

CAUSES DECLENCHANTES

Bien que le coma hépatique puisse survenir et survienne souvent sans causes provocatrices par détérioration progressive de l'état anatomique et fonctionnel du foie, on a néanmoins pu mettre en évidence certains facteurs déclenchants.

— Les hémorragies tout d'abord, qu'elles soient dues à un ulcère gastro-duodéal concomitant ou qu'elles relèvent, bien plus souvent, uniquement des déficiences complexes de la crase sanguine chez les insuffisants hépatiques, où s'intriquent les varices œsophagiennes par hypertension portale, l'hypoprothrombinémie et la fragilité vasculaire.

— On a invoqué également les paracentèses trop fréquentes et trop abondantes, les vomissements et la diarrhée profuse (diarrhée comatigène), les excès de diurétiques mercuriels, perturbant l'équilibre hydroélectrolytique précaire de ces malades.

— Il faut éviter au maximum les interventions chirurgicales chez les patients porteurs d'une affection hépatique chronique instable, en voie d'aggravation ou même d'amélioration, et attendre une stabilisation certaine de l'état du foie, avant de les confier au chirurgien.

— D'ailleurs, l'anoxie et les chocs de toute origine peuvent induire chez ces malades un état de coma, de même que les infections microbiennes ou virales (abcès thérapeutiques, surinfection du liquide d'ascite, pneumonie, grippe, bacillose, etc...) et les intoxications exogènes, en particulier l'ingestion massive d'alcool.

— Les opiacés et les barbituriques passent également pour très néfastes et mal supportés. Chez des chiens en état d'insuffisance hépatique expérimentale grave, RAPPAPORT et ses collaborateurs ont vu,

pour la moitié de la dose anesthésique habituelle de nesdonal ou de nembutal, apparaît une aggravation rapide de l'état des animaux, avec anorexie, cachexie, léthargie et mort.

— Le Largactil peut aussi provoquer des accidents graves, car il n'est pas sans hépatotoxicité. LOFTUS, HUIZENGA et collaborateurs présentent 4 observations de sujets chez lesquels un ictère est apparu au cours d'un traitement par la chlorpromazine. La biopsie du foie fut opérée dans un cas : les lésions hépatiques étaient analogues à celles relevées lors d'ictère après traitement par la méthyl-testostérone. Dans 3 cas, les symptômes étaient ceux de l'hépatite à virus. Les auteurs ont rencontré l'ictère chez 10 autres sujets recevant du largactil.

— Récemment, enfin, certains auteurs ont mis l'accent sur le rôle des surcharges en ammoniacque, provoquées par l'administration de sels ammoniacaux, de résines échangeuses d'ions contenant de l'ammonium (GABUZDA et collaborateurs) et même, parfois, par un excès de protéines alimentaires (SCHWARTZ et collaborateurs), chez des sujets en état de coma menaçant.

Mais les troubles résultant de ces diverses circonstances extrinsèques n'ont pas toujours une évolution inexorable vers la mort et peuvent quelquefois rétrocéder sous l'influence de traitements appropriés.

ETUDE CLINIQUE

Tous les travaux, depuis la saisissante description de FRERICHS en 1860, ont mis l'accent sur le très grand polymorphisme clinique du coma hépatique.

Il faut citer les publications de ROKITANSKY, de TARDIEU, de HUDELO et RIBIERRE, de SPENCE et OGILVIE, de FIESSINGER et MICHAUX.

Plus près de nous, la symptomatologie a été enrichie par les études de DECOURT en France (1946-1954) ; de GAUSTAD (1949), WALCHE (1951), KARL, HOWELL et HUTCHINSON (1953), CARFAGNO, HORATIUS, THOMSON, SCHWARTZ (1953), SNELL et BUTT (1941), ADAMS et FOLEY (1950), à l'étranger.

LE PRÉCOMA

L'existence d'une phase de précoma est habituelle chez un malade en état d'insuffisance hépatique sévère présentant un ictère variable. Celui-ci peut être intense, le rester jusqu'à la mort, et peut même prendre une teinte brun verdâtre. Si l'on admet l'existence d'une acholie terminale, liée à la déchéance des fonctions hépatiques, on peut penser que l'évolution rapidement fatale ne permet pas l'élimination des pigments antérieurement accumulés dans l'organisme. Mais la coloration régresse quelquefois ne laissant apparaître qu'une teinte livide, pouvant même manquer totalement dans certains cas.

Les hémorragies font rarement défaut dans les cirrhoses et les syndromes bantiens arrivés au terme de leur évolution, où hématomèses et melaenas peuvent prendre une allure cataclysmique.

Certaines de ces hémorragies digestives, dont l'abondance ne suffit pas à provoquer un collapsus circulatoire et une anémie aiguë immé-

diatement mortels, réalisent un tableau un peu particulier, appelé par CACHERA « coma post-hémorragique différé ».

Il s'exprime de la façon suivante :

« On peut résumer ainsi les caractéristiques de cette variété fréquente de comas chez les cirrhotiques : une hémorragie digestive abondante se produit, le malade est transfusé ; l'hématémèse cesse, la pression artérielle remonte, la diurèse reprend, les perturbations hémodynamiques liées à la perte de sang disparaissent. Puis, après un intervalle d'un jour ou deux, la torpeur s'installe, le patient devient comateux. L'aspect du coma lui-même est exactement celui du coma hépatique ; les perturbations des fonctions du foie révélées par les tests biologiques sont toutefois assez variables ; elles peuvent n'être pas très prononcées. »

Par contre, dans les 8 cas d'ictère catarrhal aggravé de DECOURT, la note hémorragique reste au second plan, réduite à des taches ecchymotiques aux points de piqûre, à du purpura et à des hématomes sous-cutanés, chez 4 malades, alors que les 4 autres en étaient indemnes.

L'ascite, les œdèmes, habituels dans les cas de cirrhose, manquent dans de nombreux cas d'hépatite.

Le foie, s'il est souvent atrophique et disparaît progressivement sous l'auvent costal, peut être, et rester, hypertrophié.

La rate est inconstamment perçue.

L'atteinte de l'état général, avec amaigrissement progressif et intense, est surtout conditionnée par le syndrome digestif :

— Les nausées, les vomissements, sont fréquents, avec quelquefois des douleurs sous-costales droites à type de pseudo-coliques hépatiques (FIESSINGER).

— C'est surtout l'apparition d'un état carminé de la muqueuse buccale, décrit par N. FIESSINGER, qui s'exprime ainsi : « On pourrait presque dire que c'est au fond de la bouche que l'on juge de l'état du malade. La rougeur carminée de la muqueuse buccale et du pharynx est un élément important de pronostic qui doit faire craindre la survenue des hémorragies ».

— Et, bien souvent, s'installe une diarrhée profuse, presque cholériforme, rebelle aux thérapeutiques usuelles.

Ces troubles traduisent et aggravent vraisemblablement un syndrome carentiel du plus fâcheux pronostic.

Ces désordres digestifs, auxquels s'ajoutent l'oligurie d'installation progressive et une asthénie physique évocatrice, ouvrent la scène avec :

1) Les modifications du psychisme :

Les fonctions intellectuelles s'obscurcissent. On note d'abord des troubles de l'attention, de la mémoire, de l'association des idées réalisant bientôt un état confusionnel qui, avec la désorientation, est, pour WALSHE, commun à toutes les formes. Le malade répond mal et lentement aux questions, se désintéresse des règles d'hygiène élémentaire. La somnolence alterne avec des phases d'insomnie, et, quelquefois, survient un délire avec agitation qu'a déjà décrit FRERICHs :

« Les troubles nerveux sont précédés d'une céphalalgie intense qu'accompagnent de la tristesse et de l'agitation. Bientôt commence le délire ordinairement bruyant et furieux. C'est par exception seulement qu'il est tranquille et ne se manifeste que par des propos décousus. Les malades inquiets s'agitent, se plaignent à haute voix et poussent de temps en temps un cri inarticulé ; assez souvent, ils tombent dans des paroxysmes maniaques.

« Ce caractère du délire des ictériques paraît avoir été déjà connu des anciens. Hippocrate dit : « Les fous par l'effet de la pituite sont paisibles et ne crient ni ne s'agitent ; les fous par l'effet de la bile sont batteurs, malfaisants, et toujours en mouvement. »

Cependant, ces manifestations violentes sont rares, et, bien souvent, le malade après une phase stuporeuse glisse dans le coma.

2) L'apparition de trémulations diffuses semble être un signe d'alarme fréquent. Elles sont d'abord limitées, localisées à un segment du corps et ne surviennent que dans certaines positions, telle l'attitude des bras tendus, doigts écartés, lorsqu'elle est soutenue pendant un certain temps. Elles se généralisent secondairement et peuvent être aussi mises en évidence au niveau des muscles de la face. FRERICHs les avait déjà notées :

« Tantôt elles consistaient en un tremblement musculaire très étendu semblable à celui du frisson, tantôt enfin il existait seulement des contractures des muscles de la face, du cou ou des extrémités, qui se traduisaient par des sanglots, des grincements de dents, etc... »

3) Des recherches électro-encéphalographiques ont été pratiquées à ce stade :

LAAKE étudie l'électro-encéphalogramme d'un homme porteur depuis un an d'une anastomose splénorénale pour cirrhose ascitique et hémorragique et qui présente, à 6 reprises, des phases de coma régressif : il constate chaque fois une dysrythmie cérébrale généralisée.

ADAMS et FOLEY constatent sur les tracés l'apparition de bouffées d'ondes lentes bilatérales synchrones à la fréquence de 2 ou 3 c/s, qui envahissent plus tard tout le tracé. D'abord localisées dans les dérivations frontales, elles diffusent ensuite dans les autres zones.

Les électro-encéphalogrammes de DESNEUX montrent, de même, des altérations importantes, consistant d'abord en une dysrythmie provoquée par des bouffées d'ondes lentes à 2 - 3 c/s, généralement survoltées et tendant à se synchroniser au fur et à mesure que le coma s'approfondit, pour aboutir finalement à un tracé monomorphe.

Ces anomalies électriques ne sont pas pathognomoniques et peuvent se voir dans différents autres comas, mais sont très évocatrices d'un coma hépatique menaçant..

LA PHASE DE COMA CONFIRMÉ

Plus ou moins rapidement, après ce tableau prodromique, le malade, en quelques heures ou en quelques jours, glisse dans une torpeur profonde à laquelle succède un coma complet.

Le patient semble être sous l'effet d'une anesthésie profonde, ne réagissant qu'à très peu de stimuli.

— La respiration est d'abord normale, calme et régulière. Souvent apparaît un rythme profond, ample, suspicieux pouvant réaliser le type Kussmaül (DECOURT, CARFAGNO). La dyspnée périodique de Cheyne-Stokes peut enfin s'installer.

— Le pouls, habituellement ralenti à la phase de précoma, tend à s'accélérer, sans dépasser généralement 100 à la minute ; il est régulier et bien frappé.

— La tension artérielle subit peu de modifications : elle reste à son taux antérieur ou peut s'élever légèrement.

— Ces malades dégagent communément une odeur fade, appelée par les auteurs anglo-saxons « *fetor hepaticus* ». BUTT et MASON ont cherché le facteur responsable de cette fétidité particulière, et l'ont découvert dans l'urine et la respiration des patients en état de coma hépatique, mais aussi, très fréquemment, dans l'urine de sujets normaux, indemnes de toute maladie de foie.

— WALSHE a insisté sur la fréquence du hoquet, et sur une attitude un peu particulière de ces sujets : les jambes sont croisées, avec membres inférieurs fléchis, les genoux ramenés contre l'abdomen.

— L'analyse de la symptomatologie neurologique peut révéler :

1) Des signes pyramidaux : avec réflexes vifs, clonus de la rotule, et trépidation épileptoïde du pied ; un signe de Babinski uni ou, plus fréquemment, bilatéral. Pour BUTT ces anomalies peuvent régesser et même disparaître à mesure que le coma s'intensifie.

2) Un syndrome méningé qui est inhabituel. N. FIESSINGER rapporte cependant deux cas, à peu d'intervalle, où existaient : chez l'un, un signe de Kernig et une hyperesthésie cutanée ; chez l'autre, un signe de Kernig très net, une raideur de la nuque manifeste et une hyperesthésie cutanée. DECOURT de même, chez l'un de ses 8 malades, met en évidence une irritation méningée avec signe de Kernig et raideur de la nuque et du tronc.

Le liquide céphalo-rachidien, même dans ces cas, est indemne de toute altération cyto-chimique. AMATUZIO cependant, sur 10 cas de coma observés personnellement, note, chez tous, une augmentation de l'albuminorachie et, chez 9, la présence de bilirubine.

3) Des signes extra-pyramidaux variables :

Dans les comas profonds, l'hypotonie musculaire est courante, mais on peut observer une rigidité de type extra-pyramidal avec signe de la roue dentée chez l'adulte, et chez l'enfant mouvements choréo-athétosiques (WALSHE).

DECOURT, chez un de ses malades, rencontre une alternance de phases d'hypotonie lors de l'affaiblissement respiratoire, et de phases d'hypertonie avec contractures lors des périodes de polypnée.

Si FRERICHS signale des convulsions généralisées ou n'atteignant que la face, celles-ci disparaissent lors du coma profond.

Pour WALSHE, seules sont présentes des secousses cloniques et des trémulations (5 cas sur 18), alors que CARFAGNO rencontre des épi-sodes convulsifs fréquents mais localisés.

4) L'état des pupilles est variable : FRERICHS s'exprime ainsi : « L'état des pupilles n'est nullement constant ; dans beaucoup de cas, elles restent normales et sont impressionnables à la lumière. Il en fut ainsi dans les observations qui me sont propres et dans celles de FREY, etc... Dans d'autres cas, elles sont dilatées et immobiles ; il est très rare de les voir rétrécies. »

La mydriase est rencontrée dans la moitié des cas de DECOURT. Elle est également fréquente pour WALSHE.

5) Les atteintes et parésies des nerfs craniens sont exceptionnelles.

— L'état général est altéré, mais sans qu'il y ait de déshydratation aussi massive que celle rencontrée dans le coma diabétique. L'incontinence sphinctérienne empêche une exacte appréciation de la diurèse qui est abaissée, mais non tarie.

Quant à la courbe thermique elle est couramment normale en l'absence de complications infectieuses, avec cependant un clocher pré-agonique habituel à 38°5 - 39°.

ÉVOLUTION

La maladie se termine par la mort en quelques jours.

FRERICHS, en 1860, dans 28 cas d'atrophie jaune aiguë, voit l'évolution se faire vers la mort : 13 fois pendant la première semaine, 6 fois pendant la deuxième, 5 fois pendant la troisième et 4 fois pendant la quatrième.

DECOURT, sur 8 cas d'ictère catarrhal aggravé, ne constate pas de survie supérieure à 15 jours.

Dans les 58 cas de cirrhose compliqués de coma hépatique étudiés par KARL, HOWELL, HUTCHINSON et CATANZARO, la durée maxima de l'affection n'excède pas 13 jours, avec une mortalité de 46 % dans les cinq premiers jours.

Les observations où l'on a vu le coma se prolonger pendant 40 à 45 jours sont rarissimes.

LES DONNEES ANATOMIQUES

LE FOIE

A l'ouverture de l'abdomen, il peut être trouvé hypertrophié ou atrophie en cas de cirrhose; le plus souvent, dans l'ictère catarrhal aggravé, son volume et son poids sont très diminués.

L'examen anatomopathologique met en évidence, soit les stigmates d'une cirrhose intense avec peu de cellules survivantes, soit la nécrose cellulaire massive des hépatites virales ou toxiques, soit encore l'association des 2 ordres de lésions.

LES AUTRES ORGANES

D'une façon générale, les altérations constatées, quand elles existent, sont d'ordre dégénératif, frappant les éléments épithéliaux des viscères, sans réaction inflammatoire associée.

LE CERVEAU

Il a attiré l'attention de nombreux auteurs recherchant les lésions histologiques capables d'expliquer le syndrome neurologique.

ADAMS, sur 40 observations anatomocliniques, n'a trouvé aucune anomalie capable d'élucider les signes cliniques, confirmant ainsi une notion admise depuis les travaux de ROKITANSKY.

KARL, HOWELL, HUTCHINSON et CATANZARO, sur 39 malades autopsiés, ne mettent en évidence qu'un œdème cérébral avec congestion vasculaire, une infiltration discrète de mononucléaires, et de petites hémorragies locales au travers de la substance cérébrale.

— L'examen anatomique du cerveau, pratiqué par LUCKE (1944), dans 62 cas d'ictère catarrhal aggravé, révèle peu de lésions significatives :

L'œdème cérébral est constant, il existe de plus une dégénérescence aiguë, irrégulièrement distribuée, des cellules ganglionnaires, et quel-

ques réactions inflammatoires périvasculaires dans 15 % des cas examinés.

— Dans 4 cas d'ictère catarrhal aggravé, DECOURT, IVAN BERTRAND et GRUNER ont trouvé les anomalies suivantes :

1) Un œdème constant et souvent considérable du cerveau, qui est nettement augmenté de volume, avec gonflement massif, et circonvolutions aplaties et élargies. Cet œdème ne pouvait s'expliquer par une rétention chlorurée sodique d'origine rénale, les malades paraissant plutôt déshydratés à l'approche de la mort. Il différait également des œdèmes vaso-moteurs, par l'absence d'hémorragies et d'exsudats importants.

2) L'absence de signes inflammatoires : Pas de neuronophagie, de réaction microgliale, de périvascularite, éliminant ainsi un processus infectieux.

3) Enfin, d'importantes lésions nerveuses, surtout oligogliales. gonflement du corps protoplasmique qui triple ou quintuple de volume, atteignant presque tous les éléments oligogliques des hémisphères, la dégénérescence muqueuse étant plus rare. Ces lésions traduisent des troubles graves du métabolisme des cellules cérébrales.

Mais toutes ces altérations anatomiques, souvent variables, parfois légères, n'ont pas de caractère histologique spécifique de l'insuffisance hépatique. Ceci cadre avec ce que l'on sait de la variabilité considérable des symptômes, et de la réversibilité sans séquelles neuro-cérébrales du coma hépatique qui guérit. Et il faut chercher ailleurs la cause profonde de ces dérèglements fonctionnels des cellules nerveuses, de cette intoxication cérébrale amenant la perte de la conscience.

Il semble alors normal de se tourner vers les multiples « lésions biochimiques » engendrées par la véritable « hépatectomie médicale subtotale » de la grande insuffisance hépatique.

LES DONNEES BIOCHIMIQUES

LE LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN

Sa coloration est habituellement normale, quelquefois légèrement ambrée par la présence de bilirubine directe, mais il n'y a pas de corrélation étroite entre le taux sanguin et le taux rachidien, et son apparition dans le liquide ne coïncide pas avec le début ni l'aggravation des signes nerveux.

La tension reste inchangée.

Le liquide céphalo-rachidien ne présente généralement pas d'altérations cytologiques ni chimiques. Cependant, AMATUZIO, chez 10 malades comateux, peut mettre en évidence une augmentation significative de l'albuminorachie.

Cette élévation n'avait pas été notée par FIESSINGER et MICHAUX, étudiant le liquide céphalo-rachidien de malades en état de coma accompagné d'un syndrome méningé clinique. Par contre, ils avaient rencontré un taux de polypeptides oscillant entre 22 et 28 Mmg pour mille, alors qu'habituellement les traces en sont indosables. Les chiffres de DECOURT atteignent 40 à 56 Mmg pour mille.

FIESSINGER et OLIVIER ont étudié un indice de désamination qui s'obtient en calculant le rapport entre l'azote polypeptidique et l'azote total non protéique. C'est en réalité un indice d'insuffisance de clivage, normalement voisin de 15 % dans le sang, et nul dans le L.C.R. puisque les polypeptides n'y figurent pas. Dans l'insuffisance hépatique grave, il peut, par contre, être formulé et atteint 11 et 19 % (DECOURT).

Néanmoins, il est des cas où un coma typique ne s'accompagne pas d'augmentation parallèle des polypeptides, et où le liquide céphalo-rachidien paraît strictement normal.

La chromatographie sur papier a permis à WALSHE d'y étudier les acides aminés : il insiste sur l'extrême élévation du taux de la

glutamine par rapport aux autres amino-acides, et sur la présence de méthionine sulfoxyde, antimétabolite de l'acide glutamique.

LE SANG

1) *Les troubles de l'équilibre hydro-électrolytique et acido-basique :*

Ils sont variables. Pour WALSHE, les taux s'écartent peu de la normale.

1° Les électrolytes :

a) La natrémie : Une baisse du sodium a été signalée par SHWARTZ et collaborateurs, avec un chiffre moyen de 133 mEQ par litre dans un groupe de sujets en état de précoma, et 128 mEQ dans un groupe en phase de coma confirmé.

SNELL et BUTT, CACHERA notent également une hyponatrémie plus ou moins importante.

Elle semble surtout être le fait des malades soumis à un régime désodé strict subissant des ponctions abondantes.

b) La kaliémie : Pour SNELL et BUTT, CACHERA, il existe un certain degré d'hypokaliémie. Celle-ci a aussi été observée par CARFAGNO et ses collaborateurs : sur 11 comas hépatiques, 9 avaient un chiffre de potassium au-dessous de 4,2 mEQ par litre, et, parmi eux, 3 malades avaient une kaliémie comprise entre 3 et 3,5 mEQ.

CAROLI a signalé des cas avec baisse, mais d'autres avec augmentation, de la kaliémie.

Les troubles paraissent secondaires à la déshydratation, aux vomissements, à la diarrhée, etc...

c) AMATUZIO a trouvé également une baisse du magnésium et du phosphore.

d) Enfin, la calcémie était basse dans 9 sur 11 des cas de CARFAGNO et SCHWARTZ.

2° L'équilibre acide-base :

L'acidose est mentionnée depuis longtemps ; en particulier par MARCEL LABBÉ et BITH en 1912 ; par THIERS et VACHEZ. DECOURT a obtenu les résultats suivants : Sur 3 cas, la réserve

alcaline était normale une fois, abaissée à 31 et 15 volumes les deux autres fois. Dans 4 observations ultérieures, elle variait entre 45 et 47 volumes.

Les travaux de CARFAGNO, sur 11 cas, mettent 10 fois en évidence une baisse notable de la réserve alcaline, au-dessous de 35, chez 7 malades.

Par contre, un patient de LANGERON présentait une légère alcalose.

SCHWARTZ et collaborateurs, suivis en ceci par ADAMS et FOLEY, inclinent à penser que les perturbations de la réserve alcaline et du pH sanguin ne présentent aucune corrélation avec les troubles neurologiques.

- 3° Le delta cryoscopique corrigé est trouvé à $-0,59$ et $-0,64$, au lieu du chiffre normal de $-0,55$, par DECOURT, dans deux cas où existait par conséquent un certain degré de concentration sanguine.

II) *Les troubles du métabolisme glucidique :*

1° La glycémie :

L'hypoglycémie n'est pas constante et, quand elle existe, il est exceptionnel qu'elle descende comme dans une observation de RABINOVITCH (glycémie à 0,16 Gr pour mille), ou dans deux autres cas de DESNEUX (glycémie nulle et glycémie à 0,10 Gr pour mille), à des taux comparables à ceux des animaux hépa-tectomisés.

Elle est parfois modérée à 0,50 Gr, 0,60 Gr, et ne peut, à elle seule, expliquer les troubles nerveux.

Dans une observation de malade cirrhotique et diabétique léger (petite glycosurie et glycémie à 1,72 Gr pour mille) stabilisé avec 20 Unités d'insuline par jour, nous avons vu la glycémie baisser progressivement jusqu'à 0,80 Gr pour mille au voisinage du coma, après abandon de l'insulinothérapie, et en cours de traitement cortisonique.

De même, DESNEUX, dans un cas de diabète compliqué d'hépatite virale fulminante, constate le passage de la glycémie de 3,60 Gr pour mille à 1,20 Gr pour mille ; mais chez un autre diabétique atteint d'atrophie aiguë, la glycémie s'élève au contraire de 1,99 Gr pour mille à 3,04 Gr pour mille.

Mais, bien souvent, le taux du sucre sanguin est voisin de la normale : c'est le cas chez 9 des 11 malades de CARFAGNO. SNELL et BUTT constatent comme taux le plus bas, dans 8 comas, une glycémie à 0,78 Gr.

MURPHY, CHALMERS et collaborateurs mesurant la glycémie dans 10 cas de coma, ne l'ont trouvée abaissée, de façon modérée (0,68 Gr pour mille), qu'une seule fois.

2° Les troubles du métabolisme intermédiaire des glucides ont fait surtout l'objet de travaux aux Etats-Unis.

SNELL et BUTT ont constaté une augmentation notable de l'acide lactique dans un cas de coma, et une élévation plus légère de l'acide pyruvique dans deux autres observations.

Ces faits sont confirmés par CARFAGNO et ses collaborateurs : taux anormaux d'acides pyruvique et lactique dans les 8 cas examinés. AMATUZIO et NESBITT ont vérifié ces faits dans 12 cas de coma hépatique, dont 5 au cours d'hépatite à virus : la pyruvicémie était en moyenne à 2,65 Mmg %, alors qu'elle était normale dans un groupe d'hépatites aiguës bénignes, à 1,01 Mmg %, et a un taux intermédiaire dans 15 cas de cirrhose grave sans coma : 1,54 Mmg %. Chez les malades comateux, le taux d'acide lactique était régulièrement supérieur à la normale. Il en était de même de l'acide α céto-glutarique dosé chez un malade.

La différence entre les moyennes, tout en étant numériquement peu marquée, mérite néanmoins de retenir l'attention, car ces corps constituent la « plaque tournante » des différents métabolismes.

III) *Les troubles du métabolisme protidique et azoté* ont été également bien étudiés.

L'équilibre protidique du plasma est profondément bouleversé : la chute de la sérumalbumine et l'augmentation fréquente des globulines (particulièrement de la fraction γ globulinique) sont mises en évi-

dence par l'électrophorèse. Le rapport $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$ est inversé.

1° Si l'on considère l'effondrement de l'uréogénèse chez l'animal hépatectomisé, on constate que, chez le malade en état de coma hépatique, cette fonction, quoique perturbée, persiste néanmoins. Les observations d'ictère grave avec disparition complète (RABINOVITCH),

ou quasi-complète (HIMSWORTH), de l'urée sanguine, sont exceptionnelles.

DESNEUX, chez 33 malades en état de coma hépatique, donne les résultats suivants : Urémie élevée entre 0,5 Gr pour mille et 2,6 Gr pour mille dans 16 cas, urée normale entre 0,2 Gr et 0,5 Gr pour mille dans 14 cas, et abaissée dans 3 cas.

Nous rapportons plus loin une observation de cirrhose où le taux de l'urée, à 0,30 Gr pour mille à l'entrée le 16 juin, passe à 1,40 Gr le 2 juillet après un jour de coma, pour atteindre 2,10 Gr pour mille le 5 juillet, 3 jours avant la mort. La diurèse était alors basse à moins de 500 Cc avec une urée urinaire à 20 %. L'examen histopathologique donna la réponse suivante : « Les deux fragments de rein sont analogues : sclérose interstitielle diffuse avec hyalinisation des basales floculaires, capsulaires et tubulaires, évoquant un trouble de la substance collagène. Pas de glomérulonéphrite, mais de petites lésions vasculaires ».

Si la chute de la diurèse peut, dans nombre de cas, expliquer l'ascension du taux sanguin de l'urée, en l'absence de lésions rénales, il faut, en outre, tenir compte de la méthode utilisée. Il peut y avoir un écart important entre les chiffres fournis par la méthode à l'hypobromite qui dose avec l'urée d'autres dérivés aminés, en excès par suite de la défaillance uréogénique du parenchyme hépatique, alors que la méthode au xanthidrol est spécifique.

2° L'augmentation de l'azote total non uréique, connue de longue date, a été à nouveau signalée par MURPHY, CHALMERS, ECKARDT et DAVIDSON dans une série de 20 comas hépatiques. SCHWARTZ, PHILLIPS, GABUZDA et DAVIDSON ont néanmoins constaté de grandes variations individuelles, l'élévation ne pouvant être considérée comme significative que 4 fois sur 13 comas étudiés.

3° FIESSINGER, MICHAUX et HERBAIN, dont les travaux ont été complétés par les recherches récentes de DECOURT, se sont attachés au dosage de la polypeptidémie et à la détermination de l'indice d'insuffisance de clivage. La polypeptidémie est élevée, dans les insuffisances hépatiques graves et le coma, au-dessus de son chiffre moyen de 20 Mmg pour mille, atteignant 100 Mmg et plus, avec un indice d'insuffisance de clivage qui dépasse 0,25 et peut aller jusqu'à 0,50 ; mais polypeptidémie et polypeptidorachie ne subissent pas les mêmes oscillations et n'ont pas la même évolution proportionnelle.

CHABROL et SALLET ont tenté d'établir le pronostic des cirrhoses, d'après le taux des polypeptides sanguins : entre 30 et 95 Mmg la proportion des cas mortels à assez brève échéance atteint 76 %.

Les résultats de dosages qu'a fait pratiquer le Dr VACHON en cas de coma hépatique, s'ils montrent souvent une élévation des polypeptides aux environs de 40 Mmg par litre, ne sont cependant pas caractéristiques, car les taux ne diffèrent guère de ceux trouvés lors de cirrhoses graves sans troubles nerveux évidents.

La polypeptidémie peut néanmoins signer l'aggravation progressive de l'état du malade (passant de 33 Mmg à 80 Mmg la veille de la mort dans une observation).

4° LOEPER et ses collaborateurs ont montré que des bases aminées (imidazol, tyramine) douées de toxicité peuvent être décelées en quantité excessive dans les hépatites graves.

5° Mais les travaux récents ont porté surtout sur l'étude des acides aminés sanguins, succédant ainsi aux recherches déjà anciennes de MARCEL LABBÉ et BITH, de STADIE et VAN SLYKE. Ces derniers, dans un cas d'atrophie jaune aiguë du foie, avaient remarqué l'ascension progressive des acides aminés jusqu'à la mort.

Un chiffre extrêmement élevé d'acides aminés avait été noté par RABINOVITCH au cours de la phase terminale d'un coma hépatique.

MURPHY et ses collaborateurs, par contre, utilisant la méthode gazométrique de HAMILTON et VAN SLYKE, n'ont pas mis en évidence d'élévation significative des α amino-acides dans 5 comas.

La chromatographie sur papier a permis de préciser, non seulement les anomalies quantitatives, mais surtout les perturbations qualitatives des acides aminés sanguins :

CACHIN et DURLACH insistent sur l'apparition d'acides aminés aromatiques : la tyrosine et la phénylalanine sont présentes sur la totalité des chromatogrammes des cirrhoses graves. DENT; DENT, FOWLER et WALSH constatent une répartition anormale affectant principalement : la cystine (dont le taux peut atteindre 430 γ % au lieu de la valeur normale de 100 γ %); les acides β amino-butérique et γ amino-butérique ; et surtout la glutamine.

6° Les publications les plus récentes s'attachent à l'étude de l'ammoniaque du sang, habituellement augmentée au cours du coma hépatique, et nous en verrons plus loin l'importance physiopathologique.

IV) *Le métabolisme des lipides* est lui aussi altéré et, à côté de la chute des lipides totaux, qui ne dépassaient pas 1,84 Gr dans un cas de DECOURT, l'effondrement du cholestérol total et estérifié est un fait pratiquement constant. Chez les 26 malades de DESNEUX le cholestérol n'est qu'une seule fois augmenté (et il y a lieu de remarquer que le dosage fut pratiqué 6 jours avant la mort) alors que les autres chiffres étaient 6 fois à la limite inférieure de la normale, et très nettement abaissés dans les 19 autres cas.

V) *L'étude des diverses autres anomalies biologiques* donne d'intéressants renseignements :

— En particulier, la prothrombine est constamment diminuée, tombant progressivement, quelquefois à 10 % au terme de l'évolution.

— Les tests de floculation, par contre, ne sont pas susceptibles de fournir d'indication intéressante, ces épreuves ne montrant pas d'altérations différentes de celles de l'insuffisance hépatique non fatale (SWITZER et collaborateurs).

— La bilirubine et les sels biliaires varient d'un cas à l'autre dans de larges mesures, de même que les phosphatases.

— Le taux du glutathion, mesuré par DE GROOTE et VANDEN-BROUCKE, aurait pour ces auteurs une valeur pronostique au cours du coma. Il est habituellement abaissé. Une élévation importante au-dessus de la valeur normale (34,1 Mmg %) dénote une cytolysé hépatique très intense de signification nettement péjorative.

— La vitesse de sédimentation est normale ou accélérée.

— La formule hématologique est souvent perturbée :

83 % des malades de KARL et collaborateurs avaient un nombre de globules rouges inférieur à 4.000.000. WINTROBE, BERGMANN et collaborateurs notent que de telles anémies sont habituellement normocytaires ou macrocytaires, sauf en cas de déperdition sanguine importante où elles peuvent être microcytaires.

Il est également intéressant de considérer les modifications leucocytaires. LANGERON constate, dans ses 2 cas, une leucocytose à 13.200

et 31.400. Dans l'observation de JEUNE, CHARRAT, LOAEC les globules blancs atteignent 22.000. CARFAGNO insiste sur la grande fréquence d'une leucocytose élevée quand le coma est imminent ou installé, ce qui, en l'absence de phénomènes infectieux, serait assez péjoratif.

L'URINE

La diurèse, difficilement mesurable en raison de l'incontinence sphinctérienne, est abaissée, bien souvent, au-dessous de 500 Cc. La concentration en urée est généralement au voisinage de la normale.

L'aminocidurie très augmentée, particulièrement pour la glutamine, est le reflet des taux plasmatiques, et, pour WALSH, il existe une corrélation entre la cystinurie (atteignant quelquefois 234 Mmg/24 heures) et la sévérité de l'atteinte hépatique.

LES LIMITES DU COMA HEPATIQUE

Le diagnostic du coma hépatique ne prête généralement pas à discussion, le tableau clinique étant assez suggestif en lui-même.

Certaines causes d'erreurs sont facilement évitables, et on ne méconnaîtra pas chez un cirrhotique diabétique la possibilité d'un coma acidocétosique ; de même qu'en cas de néphrite chronique concomitante il convient d'éliminer le coma urémique.

CAROLI avait donné le nom de « faux comas hépatiques » aux troubles graves de la conscience résultant de perturbations biochimiques, parfois d'origine thérapeutique, chez les insuffisants hépatiques : hyponatrémie, hypo ou hyperkaliémie, hypocalcémie. Mais cette distinction prête à discussion et dans l'ignorance où nous sommes encore des causes profondes qui président au déclenchement du coma, il semble plus logique de considérer ces manifestations comme étant des formes particulières de coma hépatique, intéressantes parce qu'elles impliquent des thérapeutiques souvent efficaces.

Il est cependant certaines causes, qui peuvent soit aggraver, soit simuler un coma hépatique, et qu'il convient de connaître pour les éviter ou les traiter.

I) Comas par sédatifs ou barbituriques :

On sait la nocivité qui s'attache, pour certains auteurs, à ces produits dans l'insuffisance hépatique grave. Il nous a été donné d'observer un malade cirrhotique, qui, après avoir reçu une injection intra-musculaire de 25 Mmg de chlorpromazine, a présenté un état comateux pendant une vingtaine d'heures, simulant un coma terminal, dont il a cependant guéri spontanément.

II) Comas par infections surajoutées :

Les infections torpides sont particulièrement fréquentes sur le terrain de débilité du cirrhotique au terme de son évolution.

Dans sa statistique, KARL fait mention de 48 % d'infections secondaires, telles que : broncho-pneumonie, lymphangite, pyélo-néphrite, péritonite, cholécystite, qui aggravent le pronostic.

Ces atteintes peuvent parfois constituer un élément majeur du tableau évolutif :

Une malade de CACHIN, présentant un coma au cours d'une cirrhose décompensée, traitée par ailleurs par le glutamate de calcium, voit l'amélioration de son état et la reprise de conscience coïncider avec l'évolution favorable d'une pneumopathie aiguë traitée par les antibiotiques.

Nous rapportons, enfin, l'observation suivante :

Observation P... André (Dr VACHON).

Malade de 49 ans. Ethylique ancien ayant déjà présenté une poussée ascitique en 1953. Il entre dans le service le 6 juillet 1955 avec une ascite abondante. Le foie n'est pas perçu après ponction. Les tests de laboratoire donnent les résultats suivants :

Prothrombine = 51 %	Protéines totales = 73 Gr
Mac Lagan = 4,5	S/G = 0,43
Hanger = +	Anémie à 3.190.000 G. R.
B.S.P. : après 15 min. = 75 %	6.000 G. B.
après 45 min. = 58 %	Polyptides sanguins = 40 Mmg

Le malade est alors mis au traitement classique des cirrhosés (ponctions, plasma, hépatothérapie, vitaminothérapie), mais son état décline progressivement et il devient somnolent, stuporeux, le coma terminal semble imminent, et c'est pour doser les polypeptides rachidiens qu'une P. L. est pratiquée le 23-9-1955. Celle-ci révèle des modifications importantes du L.C.R. avec lymphocytose, hypoglycorachie, hyperalbuminose, signant un processus méningé cliniquement latent qui explique l'accentuation des signes cliniques.

Le malade est alors mis au traitement de la méningite bacillaire.

Il y a donc grand intérêt à rechercher une complication infectieuse latente, tuberculeuse ou autre, chez tout cirrhotique dont la détérioration progressive de l'état général laisse supposer une issue fatale à brève échéance. La thérapeutique pourra alors, sinon éviter l'évolution vers le coma, du moins souvent retarder son apparition.

ESSAI PATHOGENIQUE

Il y a plus de 120 ans, GRIFFIN, dans le « Dublin Journal of Medical and Chemical Sciences » (1833) décrivait deux cas d'ictère avec coma terminal, et il posait la question suivante : « Quel est le substratum du coma et de la mort chez ces malades ? »

Il faut reconnaître qu'à l'heure actuelle il est encore difficile de répondre avec certitude malgré les nombreux travaux parus depuis cette date.

I) *L'expérimentation.*

La reproduction du coma hépatique chez l'animal a d'abord été tentée et réussie par MANN, BOLLMAN et MAGATH, grâce à leurs expériences d'hépatectomie totale.

On a recherché ensuite d'autres techniques susceptibles de réaliser ce même état morbide tout en laissant le foie en place.

RAPPAPORT et ses collaborateurs, opérant sur le chien, pratiquent d'abord une anastomose porto-cave latéro-latérale avec ligature de la veine porte au-dessus de ses affluents ; un fil est passé autour de l'artère hépatique commune.

Ils réinterviennent au bout de 24 à 48 heures, repèrent les extrémités du fil qui est ensuite noué.

Cette technique de ligature réduit au minimum les risques de choc au cours de la deuxième intervention.

Les chiens survivant au choc opératoire se groupent en trois catégories :

— Certains développent un coma conduisant à la mort en 24 à 48 heures. Les animaux, d'abord alertes et éveillés, présentent dès le jour suivant des troubles de la conscience et de la coordination. Ils s'endorment bientôt dans un sommeil dont on peut cependant les tirer, mais les mouvements restent léthargiques. La démarche est ataxique

avec bien souvent des attitudes catatoniques. L'ictère se fait jour ; l'excrétion urinaire décroît ; des selles noires, goudronneuses, apparaissent parfois. L'assoupissement s'accroît et le chien glisse dans l'inconscience, comme sous l'effet d'une anesthésie profonde. Le réflexe de déglutition persiste jusqu'à l'approche de la mort ; les yeux restent grands ouverts avec pupilles dilatées. Il n'y a plus de réponse aux stimuli et l'électroencéphalogramme ne met pratiquement plus en évidence d'activité cérébrale. Des secousses musculaires dans les membres et le cou surviennent, augmentent d'intensité et aboutissent à des convulsions. La rigidité et les spasmes apparaissent vers la fin. La respiration devient bruyante et stertoreuse, profonde, et prend quelquefois, immédiatement avant la mort, le rythme périodique de Cheyne-Stokes.

— D'autres animaux présentent un coma régressif dont ils sortent au bout de quelques jours. Cependant, les épisodes comateux, avec à l'électroencéphalogramme des ondes lentes de bas voltage, se reproduisent, conduisant assez rapidement à la cachexie et à la mort.

— Les derniers enfin ne font pas de coma post-opératoire et, gardés à un régime sans viande, restent dans un état de santé précaire et ne survivent pas plus d'un an. Ils sont extrêmement sensibles au régime carné qui entraîne : stupeur, cécité, léthargie et cachexie aboutissant à la mort.

RAPPAPORT étudie dans ces cas le mécanisme vasculaire générateur de la mort : Pendant les 24 à 48 heures s'écoulant entre la réalisation de la fistule d'Eck et la ligature de l'hépatique commune, les vaisseaux collatéraux se dilatent pour augmenter l'apport sanguin au niveau du foie, privé maintenant de sang portal. Dans les cas où la vascularisation collatérale est optima, la ligature dans un second temps de l'artère hépatique aggrave les dommages parenchymateux, sans compromettre complètement la circulation hépatique et produire une défaillance irréversible. Il en résulte de lourdes lésions parenchymateuses avec signes cliniques de coma, qui, cependant, s'amendent à mesure que s'étend le réseau collatéral et que s'accroît le flux sanguin. Le processus de réparation progresse lentement et l'organe échappe à l'anoxie catastrophique.

RAPPAPORT et ses collaborateurs pensent qu'un processus vasculaire analogue est susceptible d'intervenir chez l'homme. Ils expliquent ainsi par l'ischémie hépatique, la nécrose récente, fréquemment

notée, à côté des altérations chroniques, cirrhotiques par exemple, chez les malades morts de coma.

BOROWY, chez un garçon de 7 ans 1/2 décédé de coma compliquant une cirrhose, constate des lésions nécrotiques dans presque tous les lobules régénérés.

Les expériences de WAKIM et MANN, de HIMSWORTH, dans cet ordre d'idées, aident à comprendre comment les substances hépatotoxiques peuvent produire une nécrose hépatique par l'intermédiaire de troubles circulatoires : dans le foie de rats albinos, quelques heures après l'exposition des animaux aux vapeurs de tétrachlorure de carbone, apparaît une vaso-constriction ; des hémorragies se manifestent, et le nombre des sinusoides obstrués croît progressivement.

Pendant les 24 heures suivantes, le foie augmente de volume, les cellules hépatiques dégénérées empiètent sur les vaisseaux, oblitérant secondairement leurs lumières et augmentant l'ischémie.

On peut supposer qu'un processus similaire est possible, non seulement dans les lésions aiguës du foie, telle par exemple l'hépatite infectieuse sévère, mais aussi dans les états terminaux des affections hépatiques chroniques. La stase biliaire peut comprimer les sinusoides et augmenter la pression intra-hépatique, gênant ainsi l'apport sanguin.

PRIBAM et UPHAM rapportent d'ailleurs 8 guérisons en 24 heures, après drainage biliaire, sur 12 patients atteints d'atrophie jaune aiguë avec coma menaçant. Les mêmes auteurs citent 14 cas de coma hépatique incipiens de DICK améliorés par blocage sympathique.

RAPPAPORT, dans le même ordre d'idées, croit pouvoir expliquer les bons résultats de MALLET GUY par neurectomie périartère hépatique, dans 17 cas d'atteintes hépatiques chroniques. La baisse de pression intra-hépatique et l'anoxie, succédant à des hémorragies importantes du tractus gastro-intestinal, expliqueraient, pour le même auteur, certains comas hépatiques. Les interventions chirurgicales, tendant à réduire l'hypertension portale chez des cirrhotiques par ligature de l'artère hépatique, lui paraissent antiphysiologiques. Le processus cirrhotique a, en effet, progressivement dévié le sang portal vers la circulation veineuse générale, créant une fistule d'Eck extra et peut-être intra-hépatique (Shunt transhépatique). Le chirurgien qui va lier dans ces conditions l'artère hépatique reproduit donc la deuxième étape du procédé de RAPPAPORT, visant à créer le coma

des chiens, et c'est ce qui expliquerait certaines catastrophes post-opératoires.

GIGES, DEIN et collaborateurs, utilisant une technique voisine, confirment chez le chien l'importance de la réduction du lit vasculaire dans la genèse du coma. Mais ils ne peuvent mettre en évidence aucune anomalie du sang circulant capable d'expliquer avec certitude les troubles nerveux.

II) *L'existence d'une substance toxique* pour les centres cérébraux, résultant de l'insuffisance hépatique, paraît en effet logique, et sa recherche a suscité de nombreux travaux.

1° Certaines études expérimentales chez le chien porteur d'une fistule d'Eck parurent en faveur de cette hypothèse : ces animaux, s'ils sont soumis à un régime hypercarné, développent une « encéphalopathie non suppurative » prédominant au niveau des noyaux gris centraux (BALO et KORPASSY, 1932). Il était logique de penser que la suppression du barrage hépatique laissait passer dans la circulation systémique une substance toxique produite par l'intestin. Mais la preuve de l'existence d'un tel produit n'a jamais pu être faite. Cependant, nous verrons que les théories modernes donnent un regain d'intérêt et d'actualité à cette interprétation.

2° FRERICHs, SPENCE et OGILVIE, HEYD, pensèrent également que le toxique était un produit de l'autolyse du foie. Ici, un des arguments essentiels est une expérience de MASON et DAVIDSON : Si on abandonne dans le péritoine d'un chien une fraction de foie amputée, la mort se produit en 16 heures avec une élévation terminale importante des acides aminés du sang.

Les expériences de MANN doivent également être citées : Si, chez le chien porteur d'une fistule d'Eck, l'artère hépatique et les veines sushépatiques sont liées, la mort se produit rapidement. Mais elle se produit en moitié moins de temps si la ligature porte seulement sur l'artère hépatique, comme si elle était hâtée par le passage des produits d'autolyse dans le sang veineux de la circulation de retour.

Ces expériences ne peuvent cependant être transposées sans réserves à la pathologie humaine. Il existe bien, au cours du coma, d'importantes perturbations des acides aminés, mais on y voit plus volontiers le reflet du déficit des fonctions métaboliques du foie que celui de la désintégration du tissu noble,

3° On sait qu'au cours du coma les malades dégagent très fréquemment une odeur douceâtre, fade, appelée par les auteurs de langue anglaise « fœtor hepaticus ». De nombreux travaux se sont attachés à déterminer le substratum encore hypothétique de cette fétidité particulière aux insuffisances hépatiques gravissimes.

MASON et BUTT ont réussi à mettre en évidence le support de cette odeur, dans l'urine et la respiration de malades comateux. Mais, à leur étonnement, ils firent les mêmes constatations chez des sujets absolument normaux, indemnes de toute maladie du foie. Ce produit ne peut donc être tenu pour responsable des troubles cérébraux.

4° Chez le cirrhotique enfin, il faut tenir compte du rôle de l'intoxication éthylique, pouvant réaliser un tableau d'encéphalopathie hémorragique de GAYET-WERNICKE. On sait que cette affection résulte moins de l'action directe de l'alcool au niveau des cellules cérébrales que des multiples carences qui lui sont imputables (particulièrement en vitamine B1, fait qui peut expliquer dans une certaine mesure l'hypér-pyruvicémie).

Les manifestations psychiques de la maladie de GAYET-WERNICKE sont en effet bien voisines de celles du coma hépatique : confusion mentale, somnolence, torpeur dont on tire difficilement le malade, et enfin véritable coma.

III) *On a voulu faire également du coma hépatique* le résultat d'une invasion de l'organisme par des germes figurés, et ainsi, certains auteurs firent intervenir une septicémie clostridiale pour expliquer la mort des animaux d'expérience. Mais plus intéressant à considérer est le problème du virus en cas d'hépatite infectieuse :

On peut penser à une action directe de celui-ci sur les centres nerveux supérieurs. VERLIN a en effet isolé le virus de l'hépatite dans le cerveau des animaux inoculés, prouvant ainsi son neurotropisme.

Mais on comprendrait mal, s'il en était uniquement ainsi, que les troubles cérébraux n'apparaissent qu'à une phase déjà avancée de la maladie, au lieu de se manifester d'emblée. Bien plus, le coma est survenu, dans deux cas de DECOURT, au moment où l'hépatite paraissait sur le point de s'améliorer, où l'appétit se relevait, et où les selles commençaient à se recolorer.

D'autre part, l'examen histologique du cerveau et l'analyse du liquide céphalo-rachidien ne montrent pas de lésions inflammatoires dans la majorité des cas.

Enfin, comment expliquer les troubles nerveux et le coma en cas de cirrhose, en l'absence d'hépatite surajoutée ?

IV) *C'est pourquoi l'on cherche actuellement l'explication des troubles neurologiques dans les perturbations métaboliques.*

1° Le rôle de l'ictère lui-même est évidemment négligeable. Sans doute BARUK et CAMUS ont-ils montré que l'injection de bile totale peut engendrer chez l'animal de la stupeur et de la catatonie. Mais, en clinique, on ne voit pas les ictères les plus intenses entraîner des accidents graves, en dehors d'une asthénie plus ou moins intense et de troubles de l'attention.

Inversement, le coma peut survenir alors que l'ictère est peu marqué ou s'éclaircit, et on sait que l'hépatectomie expérimentale entraîne léthargie et coma sans que la bilirubine soit très élevée non plus que la cholalémie.

2° On a cherché des explications dans les troubles des fonctions enzymatiques :

A la suite des travaux de MAC ARDLE, qui avaient montré une chute de la cholinestérase plasmatique dans 80 % des affections de la cellule hépatique, on a pu penser à un rôle de l'acétylcholine en excès, dans la symptomatologie neuro-cérébrale. Mais WESCOE (1946) a pu détruire complètement la cholinestérase au cours du coma hépatique par l'injection de 2 mg de diisopropylfluorophosphate sans aggraver les symptômes.

L'inhibition de la cholinestérase par ce produit ne fait pas apparaître, non plus, le coma en cas d'hépatite ; et l'administration de cholinestérase, de façon à ramener son taux à la normale, ne fait pas disparaître les signes nerveux quand ils sont présents.

On sait, en outre (AUGUSTINSON), que la pseudocholinestérase du plasma ne joue pas de rôle notable dans le fonctionnement du système nerveux.

3° Les modifications des électrolytes du plasma et de la réserve alcaline ont été invoqués :

Les troubles du métabolisme des électrolytes (sodium et potassium surtout), s'ils peuvent engendrer des manifestations nerveuses anormales, allant quelquefois jusqu'à une perte de conscience, sont assez facilement curables. Souvent d'ailleurs, les signes humoraux

n'apparaissent que tardivement après l'installation du coma, quelques heures avant la mort.

D'autre part, le maintien de la réserve alcaline à un taux correct, grâce à l'administration de fortes doses de bicarbonate de soude, n'influence pas le coma et n'empêche pas l'évolution mortelle.

4° Connaissant la sensibilité particulière du système nerveux aux troubles du métabolisme hydrocarboné, on a cherché dans ce domaine le facteur responsable éventuel :

a) Chez le chien hépatectomisé apparaissent, à partir de la sixième heure, certaines manifestations pathologiques : hypotonie, paralysie, convulsions et coma, entraînant la mort. Ces accidents, dus à une hypoglycémie progressive, cèdent à la perfusion de glucose, qui n'empêche pas l'issue fatale vers la trentième heure, malgré un taux normal de la glycémie. Si ces perturbations glucidiques ne peuvent être tenues pour facteur pathogénique principal de la mort de l'animal hépatoprive, elles interviennent encore bien moins chez l'homme, puisque, dans nombre de cas, la glycémie est normale ou subnormale.

L'hypoglycémie est seulement susceptible, comme les troubles électrolytiques, d'aggraver le coma ou d'y ajouter une petite note symptomatique supplémentaire, en l'occurrence, manifestations convulsives fréquentes (WALSHE).

b) Mais indépendamment du taux de la glycémie, nous avons vu les troubles du métabolisme intermédiaire, avec l'augmentation des acides pyruvique et lactique, due peut-être à une incorporation défectueuse dans le cycle de KREBS.

Cependant, là encore n'est pas la clef du problème, car une hyperpyruvicémie, égale ou supérieure, se retrouve dans de nombreux états non comateux. En fait, elle doit être considérée ici comme le témoin d'un vaste trouble métabolique débordant largement le cadre du catabolisme glucidique, et ne peut, en tous cas, être interprétée, selon l'opinion de certains auteurs, comme le simple reflet d'une carence en thiamine apparentant le coma hépatique aux encéphalopathies carentielles.

5° La baisse du cholestérol total et estérifié, si elle est, avec la chute de la prothrombine, une des données biochimiques pratique-

ment constantes, ne paraît pas, par elle-même, pouvoir expliquer le coma.

6° Les perturbations profondes du catabolisme azoté sont connues de longue date.

a) FIESSINGER et MICHAUX rendent responsables l'hyperpolypeptidémie et surtout l'hyperpolypeptidorachie, du syndrome méningé observé, fort inconstamment cependant, en cas de coma hépatique.

b) Le dosage des acides aminés, et surtout leur étude, tant quantitative que qualitative, par la chromatographie sur papier (DENT ; DENT et WALSHE ; CACHIN et DURLACH) montrant des anomalies profondes, ont incité à en faire un facteur pathogénique important.

— Le chien, hépatectomisé et maintenu en survie par une perfusion de sérum glucosé, présente très rapidement une augmentation des acides aminés plasmatiques. Il se montre, d'autre part, extrêmement sensible à l'injection de certains acides aminés (glycine, alanine) que le chien normal supporte très bien.

Mais il faut noter que les données expérimentales ne sont pas entièrement transportables à l'homme. En outre, les modifications des acides aminés dans le coma hépatique n'atteignent jamais un degré comparable à celui réalisé expérimentalement.

— L'excès de glutamine dans le sang et le liquide céphalorachidien n'est plus actuellement considéré comme facteur toxique susceptible de jouer un rôle dans les perturbations des fonctions cérébrales, mais seulement comme témoin des troubles métaboliques de la cellule nerveuse : l'ammoniaque en excès dans le cerveau au cours du coma hépatique, par sa combinaison avec l'acide glutamique, entraînerait une formation exagérée de glutamine.

c) Les théories modernes sont, en effet, axées actuellement sur le rôle de l'ammoniaque dans la production des troubles nerveux du coma hépatique.

L'AMMONIAQUE DANS LA PATHOGENIE DU COMA HEPATIQUE

MÉTHODE DE DOSAGE

Les premières études sur l'ammoniaque du sang ne furent pas satisfaisantes à cause des difficultés rencontrées pour établir une méthode de détermination correcte. Les taux de l'ammoniémie rapportés initialement par NENCKI et ZALESKI (1845), travaillant dans le laboratoire de PAVLOV, étaient bien trop élevés, comme l'ont montré plus tard FOLIN et DENIS (1912). Ces derniers considèrent comme principale cause d'erreur la décomposition du sang avant et pendant l'analyse, entraînant la formation de quantités relativement importantes d'ammoniaque. NASH et BÉNÉDICT ont publié, en 1921, un important travail sur la détermination de l'ammoniémie ; et les études considérables de CONWAY (1935 à 1950) ont contribué à clarifier le problème.

La technique habituellement utilisée par les auteurs de langue anglaise est celle, légèrement modifiée, décrite par CONWAY ; avec libération de l'ammoniaque dans un système de micro-diffusion.

Les taux variables observés conduisent à se demander quelle est la nature de l'ammoniaque présent dans le sang normal.

Si l'on attend 30 minutes avant de faire l'analyse du sang, la valeur obtenue sera deux à trois fois supérieure à celle d'un exemplaire fraîchement recueilli. Il semble que l'ammoniaque ainsi mesurée provienne en grande partie de la dégradation de l'adénosine et de certains autres corps nitrés. SHERLOCK a même pu dire que l'ammoniaque n'existait pas à l'état préformé dans le sang.

Il n'en est pas moins vrai qu'en tenant compte de différents facteurs : temps écoulé entre la prise de sang et l'examen, volume total de liquide dans le système de diffusion, dilution du sang étudié, nature et quantité de la substance tampon, longueur de la période de diffusion, et en opérant dans des conditions toujours semblables, on peut obtenir des données comparatives valables, même si les quantités d'ammoniaque ne sont pas toujours exactes en valeur absolue.

Ces faits expliquent les taux plus ou moins élevés, donnés comme ammoniémie normale, par les différents auteurs.

LE MÉTABOLISME NORMAL DE L'AMMONIAQUE CHEZ L'ANIMAL ET L'HOMME

Quand on étudie le métabolisme d'une substance toxique comme l'ammoniaque, on est amené à se poser deux questions :

— Quels sont les mécanismes permettant à l'organisme de se débarrasser de ce produit avant qu'il n'atteigne un taux dangereux ?

— D'où vient ce corps ?

I) *Elimination* :

1° On a constaté que les invertébrés peuvent éliminer l'ammoniaque par diffusion directe dans le milieu liquide environnant, mais l'adaptation des animaux à la vie terrestre nécessite des mécanismes d'épuration plus complexes. NASH et BÉNÉDICT ont démontré que, chez les animaux, le rein ne joue non seulement aucun rôle dans l'excrétion de l'ammoniaque, mais, au contraire, entre pour une part dans sa formation. VAN SLYKE a noté qu'elle provient à ce niveau de la glutamine.

Les travaux de KREBS ont mis en évidence, chez les vertébrés, la synthèse de l'urée dans le foie à partir de l'ammoniaque, grâce au cycle ornithique.

BOLLMAN et MANN, à la suite d'hépatectomies chez des chiens, trouvent une élévation de l'ammoniémie. Les mêmes auteurs étudient l'influence du foie sur l'épuration du sang en ammoniaque :

après la création d'une fistule d'ECK ou la ligature de la veine porte, le flux sanguin est diminué environ de moitié. Si on prend un animal ainsi préparé et un animal normal, et qu'on injecte à tous deux une quantité identique de chlorure d'ammonium au même moment, le taux sanguin d'ammoniaque revient à la normale en moitié moins de temps chez l'animal sain.

2° En conséquence, par analogie avec l'expérimentation animale, on peut supposer que, chez l'homme, l'épuration de l'organisme en ammoniaque dépend de sa transformation en urée dans le foie.

Il s'agit là, en un sens, d'une simplification excessive ne prenant pas en considération les processus de transamination et de désamination par lesquels l'ammoniaque est transportée et libérée dans le corps, et qui peuvent jouer un rôle protecteur contre une accumulation toxique soudaine d'ammoniaque dans l'organisme. Néanmoins, la synthèse d'urée et d'acide urique est la voie principale d'élimination de l'ammoniaque chez les vertébrés et l'homme.

II) *Les sources :*

1° Les sources de l'ammoniaque, intervenant dans le métabolisme ou excrétée après formation d'urée ou d'acide urique chez les vertébrés, sont de trois sortes :

- a) Pendant les processus de désamination, il y a une formation considérable d'ammoniaque, mais on n'a pas pu encore l'estimer quantitativement.
- b) Une deuxième source endogène d'ammoniaque est le rein : NASH et BÉNÉDICT ont montré que chez l'animal le taux d'ammoniaque est nettement plus élevé dans la veine que dans l'artère rénale.
- c) La troisième source, et probablement la plus importante, est l'absorption de l'ammoniaque formée dans le tractus intestinal par une aminoacide-oxydase et une uréase d'origine bactérienne. DINSINS et HASTINGS montrent que cette activité enzymatique dépend entièrement de nombreuses variétés de microorganismes. BOLMAN et MANN constatent des variations spontanées frap-

pantes de l'ammoniémie chez des chiens à veine porte ligaturée ou porteurs d'une fistule d'ECK, modifications qui reflètent vraisemblablement le degré plus ou moins intense de formation d'ammoniaque dans le côlon lors des différentes prises de sang.

On s'est rendu compte, de nombreuses fois, que le sang portal des animaux est, au même moment, beaucoup plus riche en ammoniaque que le sang périphérique. Il n'y a pas de différence appréciable entre le taux d'ammoniaque de l'artère et de la veine pulmonaire.

Par conséquent, l'importance du foie est bien démontrée dans la protection de l'organisme animal contre l'accumulation de quantités toxiques d'ammoniaque.

2° Chez l'homme :

KIRK, en 1936, observe que le sang provenant de la circulation collatérale abdominale d'un malade atteint de cirrhose du foie contient 316 γ % d'ammoniaque au lieu de 100 γ dans le sang veineux périphérique.

MAC DERMOTT, ADAMS et RIDDELL ont cherché à savoir si les observations faites chez l'animal pouvaient être applicables au métabolisme de l'ammoniaque chez l'homme. Pour ce faire, ils ont étudié les taux d'ammoniaque dans la veine porte, la veine cave inférieure, l'artère et la veine rénale, au cours d'interventions chirurgicales permettant la ponction de ces vaisseaux.

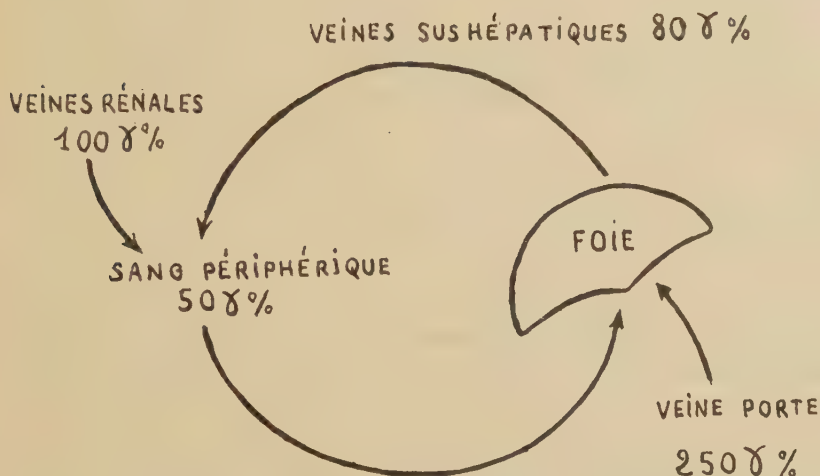
Il faut souligner que les prises de sang portal ont toutes été faites chez des sujets à jeûn, sous anesthésie.

Les valeurs obtenues dans le sang veineux périphérique des sujets normaux sont voisines de celles rapportées par d'autres auteurs (CONWAY, FULD, KIRK) et sont comparables à celles du sang artériel.

Le taux d'ammoniaque a été constamment plus élevé dans le sang portal que dans la circulation périphérique.

La concentration d'ammoniaque dans la veine rénale a toujours été supérieure à celle de l'artère rénale, ce qui confirme chez l'homme les conclusions de NASH et BÉNÉDICT chez l'animal.

Les auteurs schématisent ainsi le métabolisme de l'ammoniaque chez l'homme :



D'APRÈS McDERMOTT, ADAMS et RIDDELL

Cette étude aboutit donc aux résultats suivants :

— les sources principales d'ammoniaque sont : la désamination dans le métabolisme protéique, la formation d'ammoniaque dans le rein, et l'absorption par le système porte d'ammoniaque formée par l'activité enzymatique du milieu intestinal ;

— le rein, au lieu d'excréter l'ammoniaque du sang, contribue, au contraire, à sa formation en petite quantité ;

— la synthèse de l'urée dans le foie est la voie finale de l'excrétion de l'ammoniaque ;

— le foie protège l'organisme contre les taux élevés d'ammoniaque trouvés dans la veine porte.

LES TROUBLES DU MÉTABOLISME DE L'AMMONIAQUE
DANS LEURS RAPPORTS AVEC LE COMA HÉPATIQUE

I) *Données expérimentales et cliniques :*

— Il y a plus de cinquante ans, PAVLOV et ses collaborateurs décrivent, pour la première fois, un syndrome apparaissant chez le chien porteur d'une fistule d'Eck, après ingestion de grandes quantités de viande, et caractérisé par de la léthargie, une absence de réponse aux stimuli visuels et auditifs, de l'ataxie. L'évolution se fait fréquemment vers les convulsions, le coma et la mort.

MONGUIO et KRAUSE mettent en évidence l'élévation de l'ammoniaque dans le sang au cours de ce syndrome appelé « meat intoxication ».

MAC DERMOTT et ses collaborateurs montrent que des manifestations identiques peuvent être produites, non seulement par la viande, mais aussi par l'urée, le chlorure d'ammonium et l'uréase.

Dans toutes ces circonstances, le début des symptômes s'accompagne d'une ammoniémie, dans le sang périphérique, 6 à 10 fois supérieure au taux normal.

— Un syndrome comparable à cette « meat intoxication » a été décrit par RIDDELL et MAC DERMOTT chez un homme porteur d'une fistule d'Eck :

« Le 8 octobre 1951, on pratique chez un malade de 69 ans une pancréaticoduodénectomie pour cancer de la tête du pancréas ; la veine porte étant envahie par le processus néoplasique doit être réséquée et une anastomose terminolatérale est réalisée entre la veine mésentérique supérieure et la veine cave inférieure, constituant ainsi une vraie fistule d'Eck chez un sujet au foie intact et sans circulation collatérale.

Quelques semaines après l'intervention apparaît un syndrome de stupeur épisodique, avec gros troubles de la conscience allant par-

fois jusqu'à un coma profond simulant le coma hépatique. L'électro-encéphalogramme est chaque fois très modifié avec disparition presque complète de l'activité électrique normale. Les manifestations comateuses transitoires sont reproduites à volonté : par un régime riche en protéines, par l'ingestion d'urée, de chlorure d'ammonium et d'une résine échangeuse d'ions libérant de l'ammonium (« Resodéc »). Chaque fois, l'ammoniémie déjà élevée lors des périodes asymptomatiques (150 γ %) atteint des taux considérables. Finalement, l'absorption d'une quantité même minime de protéines alimentaires entraîne la réapparition des troubles nerveux et l'ascension de l'ammoniaque. Le malade meurt dénutri et œdémateux après un dernier épisode de coma. »

— En 1933, VAN CAULAERT, DEVILLER et Mlle HALFF avaient déjà remarqué des troubles de la conscience après ingestion de chlorure d'ammonium par des cirrhotiques :

« Malade W..., sujet âgé de 32 ans. Aubergiste, atteint de cirrhose de Laënnec extrêmement grave avec hépatite concomitante ; nous donnons tous les jours 10 Gr de chlorure d'ammonium, entre 7 heures du matin et 2 heures de l'après-midi ; or, régulièrement, dans le courant de l'après-midi, vers 15 heures, soit un peu plus tôt, soit un peu plus tard, le sujet présente les troubles suivants :

« Il est agité, il ne reconnaît pas son entourage ; quand on l'interroge, il a beaucoup de peine à répondre et semble sortir d'un rêve ; son regard est hébété ; ses membres sont agités de secousses cloniques qu'il ne peut empêcher. Le malade se calme en général vers 22-23 heures ; il dort, et le lendemain matin son état est redevenu normal. Ces troubles se reproduisent tous les jours où le malade absorbe des sels ammoniacaux et ils ne se manifestent pas les jours où le sujet n'en ingère pas. »

— GABUZDA, PHILLIPS et DAVIDSON, chez des cirrhotiques traités par une résine échangeuse d'ions libérant de l'ammoniaque, observent des troubles nerveux réversibles consistant en confusion, désorientation, tremblement ressemblant à celui du précoma hépatique, somnolence et stupeur.

— Des faits analogues sont retrouvés par PHILLIPS et ses collaborateurs dans un groupe de 9 alcooliques atteints de cirrhose à un stade avancé, lorsqu'ils reçoivent *per os* un des 5 produits suivants : chlo-

rure d'ammonium, citrate d'ammonium, résine échangeuse d'ions libérant de l'ammonium, urée, ou simplement régime riche en protéines. Un état ressemblant au coma hépatique débutant apparaît chez 5 des 9 malades étudiés.

— GAUSTAD, en 1949, constate communément, chez des malades porteurs de varices œsophagiennes hémorragiques, des périodes de stupeur régressive qu'il nomme « hépatargie transitoire ». Il suppose qu'elles peuvent résulter de l'absorption dans l'intestin d'une substance azotée non identifiée.

II) Résultats :

Toutes ces données ont conduit à penser que le coma hépatique pouvait être provoqué par une intoxication ammoniacale.

SCHWARTZ, PHILLIPS, GABUZDA et DAVIDSON ont dosé l'ammoniémie dans 15 cas de précoma et 12 comas confirmés. Ils ont trouvé les moyennes augmentées de façon significative par rapport aux sujets normaux et aux cirrhotiques sans signes neurologiques, et cette augmentation était plus nette dans le groupe des comas confirmés que dans celui des précomas. Mais il existait de très grandes variations individuelles, et il n'y avait pas de corrélation entre évolution des symptômes et taux de l'ammoniémie.

SEEGMILLER, SCHWARTZ et DAVIDSON ont complété le travail précédent : dans un groupe de 13 comas la dispersion des valeurs individuelles était telle que la moitié de celles-ci ne différait pas des chiffres observés dans les cirrhoses sans complications nerveuses. Les moyennes des groupes étaient cependant significativement distinctes.

SINGH, BARCLAY et COOKE, dosant l'ammoniémie dans 12 cas de cirrhose, ont trouvé des chiffres nettement plus élevés que chez les sujets normaux, mais ils n'ont constaté aucune corrélation avec l'existence de troubles neurologiques.

Par contre, RIDDELL et MAC DERMOTT ont relevé une corrélation entre le taux de l'ammoniaque dans le sang et l'évolution des signes neurologiques, dans 29 comas hépatiques. L'ammoniémie maximale était de 500 γ %. L'évolution du taux de l'ammoniaque permettait de distinguer deux types de malades :

— Chez certains l'ammoniémie, d'abord élevée, baissait progressivement comme chez les chiens à fistule d'Eck recevant une grosse ration protéique. Le pronostic paraissait relativement bon.

— Chez d'autres, par contre, l'ammoniaque augmentait petit à petit pour atteindre des taux considérables, signant la défaillance hépatique irréversible.

III) *Interprétation :*

Nous avons vu que normalement l'ammoniaque présente dans le sang provient essentiellement du tractus intestinal.

WHITE, SUMMERSKILL et SHERLOCK ont dosé l'ammoniaque dans le sang veineux sushépatique et antibrachial, après ingestion d'une quantité déterminée de chlorure d'ammonium (3 Grammes), chez des sujets normaux, des cirrhotiques et des malades atteints d'hépatite virale grave :

— Ils ont constaté chez les cirrhotiques un taux beaucoup plus élevé d'ammoniaque dans le sang périphérique que dans le sang veineux sushépatique, et l'épreuve a parfois augmenté la confusion mentale préexistante.

— Chez les patients atteints d'hépatite sévère, la quantité d'ammoniaque trouvée dans les veines sushépatiques est, de beaucoup, supérieure à celle des sujets sains.

Dans les deux groupes de malades, d'autre part, l'ammoniaque revient à la normale bien plus lentement que de coutume.

Les auteurs concluent donc, qu'en cas d'atteinte hépatique grave, l'élévation de l'ammoniémie est due au fait que le sang en provenance de l'intestin où il s'est chargé d'ammoniaque, évite le foie et pénètre directement dans la circulation veineuse de retour, par un véritable shunt transhépatique (à travers un parenchyme fonctionnellement supprimé), lors des hépatites virales gravissimes, et, en cas de cirrhose, par l'association à ce mécanisme d'une dérivation extra hépatique due au système collatéral et aux anastomoses porto-caves (VAN CAULAERT).

Bien entendu, l'ammoniaque résultant des processus de désamination, non utilisée pour l'uréogenèse du fait de la diminution de la valeur du foie, vient s'y ajouter.

STAHL, BOCKEL, STRASSER et DORNER observent un malade atteint de cirrhose du foie, qui présente des épisodes de coma transitoire à la suite de diarrhée, d'hémorragies digestives, de fautes alimentaires, et démontrent ainsi l'origine intestinale des toxines engendrant les troubles nerveux :

1° La période de 20 jours allant du 9 au 18 novembre 1954 comporte 6 épisodes comateux.

2° La période de 16 jours allant du 29 novembre au 15 décembre 1954 est une période de lucidité, coïncidant avec l'administration de 1 Gr d'auréomycine par jour.

3° La période du 15 au 20 décembre 1954 compte un seul épisode comateux survenu après l'arrêt de l'auréomycine.

4° Pendant la période de 21 jours allant du 20 décembre 1954 au 11 janvier 1955, jour de la mort, il n'existe que des troubles psychiques insignifiants malgré des hémorragies digestives profuses qui finissent par emporter le malade.

L'administration d'auréomycine empêche la genèse d'accidents nerveux, en même temps que diminue l'ammoniémie.

Des effets favorables analogues, dus aux sulfamides intestinaux et à l'auréomycine, sur des épisodes comateux chez des cirrhotiques, avec ou sans anastomoses porto-caves, sont mentionnés par MAC DERMOTT et collaborateurs, ZIMMERMANN et collaborateurs.

Ces faits tendent donc bien à prouver l'origine digestive prédominante de l'ammoniémie. STAHL constate cependant, après d'autres (SINGH, SEEGLER, MAC DERMOTT), que les taux sanguins d'ammoniaque, bien que régulièrement élevés, sont très variables et ne permettent pas de saisir une relation étroite entre coma et ammoniémie.

Il est, en effet, fréquent de voir s'installer les troubles nerveux avant l'ascension nette des taux de l'ammoniaque, ou de ne constater, dans les cas favorables, leur rétrocession que plusieurs jours parfois après la chute de l'ammoniémie à des taux subnormaux.

Des ammoniémies très élevées ne correspondent pas non plus toujours à des troubles graves de la conscience (KIRK).

STAHL pense donc que l'ammoniaque a plus la valeur d'un témoin que d'un agent pathogène, indiquant le cheminement, vers la circulation générale et par conséquent les centres nerveux, d'autres substances toxiques également d'origine intestinales, susceptibles de jouer un rôle dans la genèse du coma hépatique (LOEPER). De telles substances, provenant également de processus enzymatiques et fermentaires intestinaux, échapperaient à l'instar de l'ammoniaque à l'action détoxifiante du foie, et l'accumulation dans l'intestin de substances azotées favoriserait la production simultanée d'ammoniaque et de toxines, dont la nocivité s'exercerait du fait d'un barrage hépatique inefficace.

Partant d'un point de vue différent, d'autres auteurs, WALSHÉ en particulier, pensent que le milieu sanguin est le dernier prévenu,

et ne peut refléter que de façon incertaine et tardive le métabolisme et les taux de l'ammoniaque tissulaire. Pour eux, le trouble principal réside dans l'accumulation intracellulaire d'ammoniaque, dont la toxicité au niveau du cerveau a été particulièrement signalée, *in vitro*, par WEIL-MALHERBE, et, *in vivo*, par RICHTER et DAWSON.

A l'appui de cette thèse, outre l'élévation du taux de l'ammoniaque au niveau du tissu nerveux où il est habituellement négligeable (mais les causes d'erreurs sont importantes étant donné la formation extrêmement rapide d'ammoniaque chez le cadavre) interviennent l'augmentation de la glutamine et la baisse de l'acide glutamique, dans le cerveau, le liquide céphalo-rachidien et le sang.

Suivant WEIL-MALHERBE, en effet, le rôle de l'acide glutamique dans le métabolisme cérébral est basé sur trois réactions enzymatiques : désamination, transamination et amidation, qui, surtout la dernière, font partie d'un ensemble nécessaire à la soustraction de l'ammoniaque intracellulaire.

BOLLMAN pratiquant expérimentalement la chromatographie des acides aminés au niveau du tissu nerveux a montré, chez le chien hépatectomisé, l'augmentation précoce et importante des acides aminés. Cette élévation s'accompagne d'une modification considérable du chromatogramme ; chez le chien normal la tache de l'acide glutamique est la plus importante, au moins double de celle de la glutamine ; après hépatectomie le taux de la glutamine augmente rapidement, doublant en 6 heures, quadruplant en 12 heures. Cliniquement, WALSHE a montré l'existence de troubles analogues dans le liquide céphalo-rachidien des comas hépatiques.

Ces faits incitent donc à penser à la possibilité d'une intoxication cérébrale ammoniacale, créant les troubles nerveux du coma hépatique, ne se reflétant pas toujours de façon parallèle dans les liquides organiques, et dont témoignent la baisse de l'acide glutamique et l'élévation de la glutamine par fixation accrue d'ammoniaque.

Si la pathogénie du coma hépatique reste néanmoins, pour une assez large part, hypothétique, ces travaux récents ont le mérite d'apporter une contribution non négligeable à la thérapeutique des accidents nerveux de l'insuffisance hépatique grave, avec l'utilisation en clinique, d'une part de l'auroéomycine et des sulfamides à action intestinale, d'autre part, de l'acide glutamique et de ses sels.

LE TRAITEMENT DU COMA HEPATIQUE

La thérapeutique du coma hépatique s'est montrée jusqu'à ces dernières années bien décevante : elle visait surtout à corriger les perturbations hydroélectrolytiques, à apporter au malade une ration énergétique satisfaisante, et à favoriser autant que possible le fonctionnement et la régénération des cellules hépatiques.

Depuis se sont ajoutées à ces éléments toujours valables de nouvelles méthodes de traitement, plus ou moins basées sur ce que nous savons de la biochimie et de la physiopathologie du coma hépatique. C'est ainsi qu'ont été préconisés, d'abord l'auréomycine et la terramycine (FARQUHAR), puis la cortisone (DUCCI), et, enfin, l'acide glutamique et ses sels de sodium, de calcium ou de magnésium (WALSHE).

THERAPEUTIQUES CLASSIQUES

I) La première indication est de maintenir l'équilibre des fluides et des électrolytes :

Il faut administrer au malade une quantité d'eau suffisante pour compenser les pertes et éviter la déshydratation, tout en évitant de provoquer une surcharge circulatoire et une dilution par excès de liquides.

Se baser pour en fixer la quantité sur l'excrétion par les différents émonctoires et sur les variations de poids du malade paraît bien illusoire.

C'est le delta cryoscopique qui juge au mieux de l'hémoconcentration ou dilution. Chez deux malades de DECOURT, le delta cryoscopique corrigé est trouvé à $-0^{\circ}59$ et $-0^{\circ}64$, au lieu du chiffre normal de $-0^{\circ}55$. Il existait donc dans ces cas un certain degré de concentration sanguine. Dans l'un d'eux le chlore plasmatique était à 3,33 Gr et le chlore globulaire à 1,63 Gr.

A. CAMELIN, dans un travail sur les dystonies plasmatiques, fait la preuve d'une baisse du Δ cryoscopique à $-0^{\circ}33$ chez un malade porteur d'une cirrhose éthylique hypertrophique et ascitique. Cette hypotonie résulte de soustractions salines importantes par ponctions répétées d'ascite et se manifeste par un état d'agitation extrême suivi de précoma avec respiration de Cheyne-Stokes. L'injection I.V. de citrate de soude fait disparaître les symptômes anormaux.

La thérapeutique doit d'ailleurs être prudente, car si, chez un sujet normal, les perturbations électrolytiques provoquées se corrigent très rapidement, il n'en est pas de même chez les patients en état de dystonie plasmatique, et, selon l'auteur : « une petite erreur de diététique peut faire verser le malade dans l'hyper ou l'hypotonie ; une injection minime de sel ou de sérum hypotonique est capable de rétablir immédiatement l'équilibre et la même injection peut transformer ce qui était hypertonie en hypotonie et inversement ».

L'ingestion *per os* est bien rarement possible chez les malades comateux et il faut recourir à la sonde gastrique ou à l'administration parentérale par voie veineuse.

La balance électrolytique doit être, elle aussi, surveillée de près : le régime déchloruré ou hypochloruré des cirrhotiques, visant à la réduction de l'ascite et des œdèmes, demande une adaptation soigneuse en l'absence de laquelle peut s'installer un coma, résultant de diverses perturbations biochimiques, et temporairement curable :

1° Comas hyponatrémiques :

— *Observation N° 1* (CAROLI et PÉQUIGNOT, in *Rev. Méd. Chir. des Mal. du Foie*, 1954, XXIX - N° 3).

Mme Ch..., 49 ans. Ethylique. Cirrhose ascitique depuis 3 mois. La malade est mise à un régime pauvre en sodium. En 10 jours, elle est ponctionnée de 7 litres. Elle tombe dans le coma à la suite d'un épisode diarrhéique.

Na = 127 mEq. Par ailleurs K = 5,2 mEq.

RA = 63 V Cl = 114 Urée = 0,20.

On administre : Plasma 300 Cc — Sérum salé à 20 % = 300 Cc.

Sérum isotonique = 500 Cc.

Sérum glucosé = 500 Cc.

La malade est complètement réveillée le lendemain et se plaint d'une soif vive.

RA = 54 V Cl = 102.

Le Na s'élève à 139 mEq. Par ailleurs K = 3,8 mEq.

L'amélioration se maintient 25 jours.

— *Observation N° 2* (HOLEY et MAC LESTER, in *J.A.M.A.*, 1951, 145).

Malade au régime pauvre en sodium et recevant une injection par semaine de diurétique mercuriel. Le sodium tombe à 127 mEq, avec anorexie, asthénie, nausées, somnolence.

L'injection de 1.000 Cm³ de sérum salé à 5 % entraîne une réponse « dramatique » avec crise polyurique et disparition des troubles de la conscience.

— *Observation N° 3* (HOLEY et MAC LESTER, in *J.A.M.A.*, 1951, 145).

Chez une autre malade, dans les mêmes circonstances (régime + diurétiques mercuriels) surviennent apathie et confusion mentale, tandis que le sodium tombe à 124 mEq et le Cl à 70.

500 Cm³ de Cl Na à 5 % entraînent la disparition des troubles.

NELSON et collaborateurs ont observé des faits analogues après ponction massive, chez des malades traités par un régime pauvre en sel et diurétiques mercuriels.

2° Comas hyperkaliémiques :

- CAROLI signale le cas d'un malade au régime désodé, mais consommant une qualité anormalement élevée de chlorure de potassium en remplacement. Il s'ensuit un état de précoma avec bradycardie.

Dans le sang : Hyperkaliémie et hyponatrémie. La guérison est obtenue par dilution à l'aide de chlorure de sodium au prix d'une reproduction proportionnelle du liquide d'ascite.

3° Comas hypokaliémiques :

- *Observation Rai...* (CAROLI et PÉQUIGNOT, in *Rev. Méd. Chir. des Mal. du Foie* - 1954, XXIX, N° 3).

Cirrhose alcoolique avec tuberculose péritonéale contrôlée par la streptomycine. Une reprise fébrile fait prescrire du P.A.S. intra-veineux 15 Gr par jour). En 10 jours, on ponctionne 22 litres.

La malade tombe alors dans le coma.

La P.L. est normale. Le P.A.S. est arrêté.

Les perturbations électrolytiques sont considérables :

Cl = 80 mEq. RA = 60 V. Na = 120 mEq.

K = 2 mEq.

Devant le caractère dominant de l'hypokaliémie, on donne, pendant 5 jours, 5 à 8 Gr par jour de Cl K, dont 1,5 Gr en intra-veineux pendant 2 jours. On fait, en outre, pendant la même période une perfusion de plasma tous les jours.

La malade est sortie de son coma. Le Na est à 156 mEq, le K à 3 mEq. L'oligurie est extrême et l'anorexie complète. Les œdèmes ont encore pris de l'extension.

Par la suite, l'alimentation par sonde gastrique et les perfusions d'hématies déplasmatisées ont permis de restaurer l'état de nutrition et l'anémie.

Le mécanisme du coma paraît s'expliquer ici, chez une malade dont l'anorexie est quasi-complète, par la non-compensation de la spoliation potassique par ponction, tandis que l'apport sodique du P.A.S. précipitait la reproduction du liquide.

- ARTMAN et WISE, de même, voient guérir 8 malades comateux ou subcomateux dans une série de 10 cas à la suite de la correction de l'hypokaliémie.

4° Comas hypocalcémiques :

- CAROLI a signalé des comas à répétition avec calcémie basse, facilement réduits par l'injection intraveineuse de calcium.

Ces observations montrent bien le grand intérêt du ionogramme dans la conduite du traitement, permettant une administration rationnelle des différents électrolytes et évitant l'addition de troubles biologiques néfastes chez un malade à l'équilibre métabolique déjà très incertain.

II) L'équilibre glycémique doit être lui aussi surveillé chez ces malades dont nous avons vu la tendance plus ou moins nette à l'hypoglycémie. L'injection de glucose apporte par ailleurs sa contribution aux besoins énergétiques de l'organisme.

Le sucre est introduit par sonde gastrique ou par perfusion intraveineuse lorsque le coma confirmé empêche toute prise orale. La quantité à administrer en 24 heures se trouve entre 300 et 500 Cm³ de sérum glucosé isotonique ou hypertonique (pour éviter la surcharge hydrique).

Les doses de SNELL et BUTT, perfusions continues apportant 3 à 4 litres par 24 heures, semblent nettement exagérées : certains malades de KARL, ayant reçu de grandes quantités de sérum glucosé ont vu une chute marquée de leurs électrolytes sanguins. Cette baisse n'était expliquée ni par des paracentèses, ni par des diurétiques mercuriels. Il s'agissait donc d'une véritable « intoxication » hydrique qui, chez des malades non surveillés, alcalosiques, est susceptible d'en traîner par elle-même un état de coma.

III) L'administration de protéines et le maintien de l'équilibre énergétique de l'organisme :

Par voie digestive, au moyen d'une sonde en matière plastique introduite par voie nasale, et maintenue en place plusieurs jours, certains auteurs préconisent l'emploi d'hydrolysats de protéines et surtout de lait plus ou moins écrémé et désodé.

Par voie veineuse, les solutions d'acides aminés dont on peut faire varier la composition, et où sont présents les différents amino-acides indispensables à l'organisme, sont fort utiles, mais ne détrônent pas le plasma, généralement très bien supporté, et agissant remarquablement sur le syndrome œdémateux.

Malgré les réserves théoriques que l'on peut faire au sujet de la reprotéinisation dans un organisme déjà surchargé en certains acides aminés dont le foie défaillant est impuissant à assurer une désamination correcte, paradoxalement la plasmathérapie est d'un heureux effet et il semble qu'aucun accident ne puisse lui être imputé.

Cependant, SCHWARTZ et ses collaborateurs, chez 3 malades précomateux, constatent une aggravation des signes cliniques et électroencéphalographiques, quand les protéines du régime passent de 50 à 75 Gr par jour, et leur régression lorsqu'on diminue l'apport protidique.

IV) Autres traitements associés :

- 1° La vitaminothérapie est en général considérée comme une thérapeutique d'importance. Elle repose sur des bases théoriques valables, mais il est difficile de se faire une idée de sa valeur pratique réelle.

Les vitamines du groupe B sont surtout recommandées par les auteurs qui ont mis l'accent sur l'élévation de l'acide pyruvique. On sait, en effet, le rôle de la thiamine dans la synthèse par le foie de la cocarboxylase, enzyme qui joue un rôle important dans l'enchaînement des réactions biologiques qui constituent le cycle de KREBS.

La vitamine B₁₂ est toujours indiquée en raison de son action lipotrope puissante (GYORGY). En France, elle a surtout été préconisée par P. CHEVALLIER, à fortes doses (de l'ordre de 1.000 γ par jour).

La vitamine C y sera associée systématiquement (500 Mgr. par jour), car elle a un rôle utile dans les métabolismes protidiques et glucidiques.

Enfin, la chute profonde de la prothrombinémie incite à prescrire la vitamine K à fortes doses, sans pour cela se faire trop d'illusions quant à son utilisation par le foie.

- 2° Les Extraits hépatiques injectables sont aussi classiques, mais il est difficile de se faire une idée de leur valeur exacte.
- 3° Les facteurs lipotropes, choline, méthionine, inositol, dont le rôle est bien démontré dans la prévention de stéatoses et de cirrhoses expérimentales chez l'animal, n'ont pas d'effets très nets en cas d'insuffisance hépatique grave.
- 4° Les transfusions sanguines permettent d'apporter au malade un minimum de protides et les éléments de la coagulation. Elles sont particulièrement indiquées, bien entendu, en cas d'hémorragie (300 à 400 Cm³ en perfusion lente) ou d'anémie marquée.
- 5° Enfin, il faut éviter ou tout au moins utiliser avec extrême prudence les opiacés, les barbituriques, la chlorpromazine, qui peuvent à eux seuls déclencher des accidents nerveux graves.

Mais, malgré ces thérapeutiques, les résultats sont bien décevants, tant au cours de l'hépatite aggravée que du coma chez le cirrhotique. La plupart des statistiques font état de l'absence presque totale de cas de survie. KARL et ses collaborateurs, sur 58 malades atteints de cirrhose de Laënnec et tombés dans le coma, n'obtiennent qu'une guérison.

FOULK, BUTT et collaborateurs notent cependant, sur 52 patients, 5 cas de guérison (une cirrhose éthylique, une cirrhose biliaire, une hépatite aggravée, deux ictères par rétention).

LATNER, en 1950, publie 4 guérisons sur 5 cas consécutifs d'ictère grave en utilisant les préparations suivantes :

- Solution N° 1 : Dextrose à 10 % dans du sérum physiologique = 500 Cm³ + 50 Mgr. de vitamine B₁ + 150 Mgr. de nicotinamide + 50 Mgr. de riboflavine + 0,5 Gr de potassium.
- Solution N° 2 : 500 Cm³ de plasma auquel on ajoute les vitamines précédentes.

On administre en intra-veineux, à 6 heures d'intervalle, 3 fois 500 Cm³ de la solution N° 1, puis, après 6 autres heures, on injecte 500 Cm³ de la solution N° 2.

Ce traitement, auquel on adjoint 300 Mgr. de vitamine E *per os* (de préférence) ou en intramusculaire, est continué jusqu'à ce que l'état de conscience permette une nourriture par voie buccale ; à ce moment, c'est-à-dire au bout de 2 à 3 jours, on ajoute à l'alimentation des extraits hépatiques concentrés.

On administre également 1 million d'unités de pénicilline pendant 10 jours.

Observation N° 1. — Ictère grave compliquant une hépatite infectieuse. Femme de 42 ans, début des troubles remontant à une semaine par de l'anorexie, des vomissements abondants, un ictère progressif.

A l'entrée, malade stuporeuse qui sombre bientôt dans le coma. Diminution de la matité hépatique. Tests de floculation très perturbés.

La thérapeutique I.V. est immédiatement commencée (pas de potassium dans les transfusions). La malade devient extrêmement agitée avec des tré-mulations musculaires. Le deuxième jour du traitement, elle est encore comateuse avec des périodes d'agitation.

Le troisième et le quatrième jour, elle sort progressivement de son coma. Le cinquième, elle est pleinement consciente, mais, à ce moment, une infection du tissu cellulaire sous-cutané se déclenche au niveau de la jambe droite,

la température monte, et la malade sombre à nouveau dans le coma. L'urée est à 0,7 Gr pour mille et le K à 109 Mgr. pour mille. Malgré le traitement sulfamidé et l'administration de 5 Gr. de Cl K *per os* et de 2 Gr. I.V., la malade meurt au bout de 2 jours.

Observation N° 2. — Ictère grave au cours d'une hépatite infectieuse. Jeune garçon de 9 ans. Début de l'ictère 5 jours auparavant, épistaxis sévère la veille de l'admission. A l'entrée, malade ictérique, délirant, avec des accès de cris perçants. Foie légèrement hypertrophié. Test au thymol normal, mais Hanger à ++++

Le lendemain, alternatives de coma et d'agitation, apparition d'une éruption morbiliforme au niveau du tronc.

On commence le traitement I.V.

Le 3^e jour, épistaxis sévère nécessitant une transfusion de 500 Cm³. Le jour suivant, il est lucide, peut prendre de la nourriture *per os*.

Il quitte le service, guéri, au bout de 18 jours.

(Le séro-diagnostic de la leptospirose s'est révélé négatif).

Un an plus tard, il est en bonne santé.

Observation N° 3. — Ictère grave chez une femme enceinte. Femme de 25 ans. Apparition de vomissements et d'une légère teinte ictérique deux jours avant l'accouchement. 48 heures après la délivrance, l'ictère fonce et la malade sombre dans un état précomateux avec confusion mentale. Diminution de la matité hépatique.

Au bout de trois jours de traitement I.V., son état se restaure. Elle est pleinement consciente.

Six mois plus tard, elle est en bonne santé,

Observation N° 4. — Hépatonéphrite gravissime après cholécystectomie pour ictère rétionnel. Femme de 36 ans; antécédents de coliques hépatiques, admise à l'hôpital pour ictère par rétention datant de 11 jours.

Prothrombine = 92 % - Tests au thymol = 5 Unités et ++++.

Cholécystectomie et ablation d'un calcul du cholédoque.

Le lendemain de l'intervention, perfusion d'1 litre de sang.

La malade présente des vomissements continuels, son ictère fonce, elle devient stuporeuse, oligurique, l'urée monte progressivement jusqu'à 2 Gr, puis 4 Gr.

La malade est alors mise au traitement I.V. pendant 6 jours. Le 7^e jour, on note : Urée 2 Gr., Cl = 226 Mgr. et K 169 Mgr. pour mille.

Des injections de sérum salé hypertonique amènent la reprise de la diurèse.

Quinze jours plus tard, la malade sort du service avec des tests biologiques normaux.

Observation N° 5. — Ictère grave après un accouchement. Femme de 25 ans. Au 9^e mois de la gestation, accouchement d'un enfant mort-né.

Elle est admise le lendemain à l'hôpital, comateuse, avec un ictère débutant.

Elle présente du hoquet, des mouvements choréïques, des trémulations musculaires.

Escarre sacrée, râles aux 2 bases, diminution de la matité hépatique. Anémie à 3.600.000 G. R. - G. B. = 33.200.

Tests de floculation dans des limites physiologiques, Urée à 3,5.

La malade est alors mise au traitement I. V.

Au bout de 24 heures, le hoquet a disparu, elle reconnaît ses proches. Au bout de 48 heures, melaena important, persistant pendant 3 jours (3 litres de sang en perfusion pendant ce laps de temps). Au bout de 5 jours de traitement, la malade est pleinement consciente et s'alimente parfaitement.

A ce moment apparaît une infection du tissu cellulaire sous-cutané avec température à 39°, l'escarre sacrée augmente, les râles aux bases persistent. 1 Gr. de Streptomycine pendant 10 jours fait tomber la fièvre. La guérison de l'escarre sacrée prolongera le séjour à l'hôpital.

Le 12^e jour de la maladie, les tests hépatiques sont devenus anormaux. Le séro-diagnostic de la leprospirose est négatif. La malade quitte le service au bout de 6 semaines, en parfait état, avec des tests encore perturbés : Mac Lagan = 7 Unités et + + + +, Hanger = + + + +.

L'étude de ces 5 cas consécutifs d'ictère grave est assez suggestive. COWEN signale pour sa part un cas de guérison obtenu avec ce traitement chez un malade atteint d'hépatite aiguë, dans le coma depuis 36 heures.

Mais des résultats analogues sont loin d'avoir été retrouvés par tous les auteurs.

TRAITEMENT PAR LES ANTIBIOTIQUES

(*Auréomycine ou Terramycine*)

I) PRINCIPES DU TRAITEMENT :

VORHAUS accorde au traitement préalable par l'auréomycine un certain degré de protection hépatique chez des rats intoxiqués par le tétrachlorure de carbone.

GYORGY et ses collaborateurs, travaillant également sur le rat, constatent un effet préventif de l'auréomycine sur la nécrose expérimentale de la glande hépatique, provoquée par un régime carencé.

En cas d'atrophie jaune ou de nécrose aiguës du foie il est commun de trouver des altérations plus importantes au niveau du lobe gauche du foie. GYORGY et ses collaborateurs expliquent ce fait par la différence de vascularisation : le lobe gauche reçoit du sang en provenance de l'intestin inférieur, plus riche en bactéries et en produits microbiens. Ils pensent donc que l'auréomycine, détruisant les micro-organismes intestinaux, est susceptible de prévenir dans une certaine mesure la nécrose d'un foie aux capacités défensives très amoindries.

Les études plus récentes de MAC DERMOTT, de STAHL, etc..., montrant la possibilité d'une intoxication par l'ammoniaque, formée en grande partie par les bactéries intestinales, confirment la valeur théorique de ce traitement.

Lorsqu'il est introduit par voie veineuse cet antibiotique ne peut avoir que peu d'action sur la flore intestinale en raison de sa mauvaise élimination biliaire par les cellules hépatiques défailantes. Mais peut-être agit-il directement sur les microbes apportés jusqu'au foie par la circulation porte (GOLDBLOOM).

Il semble donc logique d'adjoindre à la thérapeutique classique l'auréomycine, ou la terramycine qui a un effet comparable.

II) OBSERVATIONS :

1° Hépatites aggravées :

Observation N° 1 (FARQUHAR et col. in *The Am. J. of Med. Sc.* 1950, 220).

Fillette de 6 ans présentant depuis 1948 une leucémie myéloïde. Ictère débutant le 8 février 1949. Le 11 février, épistaxis très abondante. Le 12 février, ictère intense, coma. Tests hépatiques perturbés. Traitement classique.

Du 12 au 18 février, elle reçoit 100 Mgr. d'auréomycine en I. M. toutes les 6 heures, puis jusqu'au 3 mars 250 Mgr. per os toutes les 6 heures. 24 heures après le début du traitement, le coma rétrocede, l'enfant est éveillé. Au bout de 48 heures : léthargie, semi-coma.

Le 3^e jour, amélioration considérable qui se maintiendra.

En un mois, les fonctions hépatiques sont redevenues normales.

Observation N° 2 (FARQUHAR et col. in *The Am. J. of Med. Sc.*, 1950, 220).

Fillette de 10 ans admise le 4 novembre 1948 pour un ictère infectieux. 5 jours après l'admission, semi-coma qui aboutit en une semaine à un coma complet avec méningisme et signe de Babinski bilatéral. (Le séro-diagnostic des leptospiroses se révélera négatif).

Le 18 novembre (14^e jour d'hospitalisation), on commence l'auréomycine : 75 Mgr. d'auréomycine en I. M. toutes les 8 heures jusqu'au 2 décembre, puis 250 Mgr. per os toutes les 4 heures jusqu'au 15 janvier.

L'enfant, qui paraissait dans un état désespéré avant l'auréomycine, s'améliore progressivement et sort définitivement du coma le 11 décembre.

6 mois après, la guérison se maintient.

GOLDBLOOM et STEIGMANN traitent par l'auréomycine (500 Mgr. I. V. toutes les 12 heures) 2 hépatites aggravées avec un échec et une guérison (chez un malade pré-comateux).

2° Comas chez les cirrhotiques :

Observation N° 3 (FARQUHAR et col. in *The Am. J. of Med. Sc.* 1950, 220).

Homme de 37 ans, éthylique.

Ictère fin 1946 avec obnubilation, hémorragies. Amélioration progressive, le malade peut reprendre son travail au bout de 5 mois.

Il est admis le 2 mai 1949 avec un ictère datant de 15 jours. Coma à l'entrée. Hépto splénomégalie. Tests hépatiques perturbés. Outre le traitement habituel, il reçoit : de l'auréomycine en I. M. et I. V. = 2 Gr. par jour du 2 mai au 5 mai, puis 2 Gr. par jour per os jusqu'au 6 juin 1949, soit 67 Gr. en tout. Il reste comateux jusqu'au 5 mai, puis s'améliore graduellement.

Observation N° 4 (FARQUHAR et col. in *The Am. J. of Med. Sc.*, 1950, 220).

Homme de 60 ans, cirrhose éthylique ascitique. Hypertension artérielle. Entre le 22 août 1949 avec un épanchement pleural gauche. Traitement

habituel des cirrhoses. Perte de poids de 13 Kgs. Un état comateux se développe au bout de 15 jours. Les examens biologiques mettent en évidence une acidose. Le coma disparaît après la correction de celle-ci, mais, 2 jours plus tard (13 septembre), récidive comateuse.

Le 16 septembre, le sujet est à nouveau sorti de son coma mais garde des troubles de la conscience et, le 17 septembre, survient une nouvelle perte totale de conscience, l'état semble terminal.

À ce moment, on commence l'auréomycine : 0,5 Gr. toutes les 6 heures en I. V. et plus tard per os. En 8 jours son état s'améliore. Le 9 octobre, il mange avec bon appétit. Le 10 octobre, il devient intolérant à l'auréomycine buccale ; on arrête la thérapeutique. Le 15 octobre, il peut se lever. Mais le 25 (12 jours après la cessation du traitement) apparaît de la confusion mentale avec stupeur puis coma.

Le 24 octobre, reprise de l'auréomycine I. V. Le 26 octobre, la conscience est redevenue normale. Le 3 novembre, arrêt du traitement. L'amélioration persiste jusqu'au 21 novembre ; puis réapparaissent confusion, désorientation et coma le 24 novembre.

À ce moment, utilisation à nouveau de l'auréomycine : Le coma persiste jusqu'au 28 novembre. À partir de cette date survient une amélioration lente. Le 13 février, on commence un traitement cortisonique, mais, le 16 février, apparaît de la confusion mentale et de l'incontinence.

L'auréomycine est arrêtée le 20 février.

Le 22 février, à la suite d'une ponction pleurale de 3 litres, collapsus circulatoire et mort.

GOLDBLOOM et STEIGMANN traitent 8 cirrhoses et 4 hépatites chroniques en état d'insuffisance hépatique grave avec les doses d'auréomycine suivantes :

0,5 Gr. 2 fois par jour en I. V. dans les cas les plus sérieux.

0,5 Gr. toutes les 6 heures en I.M., pour les autres.

La thérapeutique a été poursuivie pendant 30 à 60 jours.

Ils obtiennent 7 améliorations nettes dont 3 seulement se sont maintenues.

CATTAN traite une femme de 67 ans, atteinte de cirrhose post-ictérique et en état de précoma par l'auréomycine (3 Gr. par jour, pendant 8 jours) mais, en raison d'intolérance gastrique, l'antibiotique doit être interrompu et la malade sombre, quelques jours plus tard, dans un coma irréversible.

III) LES DANGERS DU TRAITEMENT :

Les accidents de l'auréomycinothérapie (qui peuvent également se voir, mais à un degré moindre, avec la terramycine) sont bien connus.

Tout d'abord les manifestations muqueuses : glossite, gingivite, stomatite avec muguet, anorectite et vulvovaginite.

L'intolérance gastrique qui est assez fréquente (crampes d'estomac, nausées, vomissements), évoluant pour son propre compte ou associée aux atteintes muqueuses.

Dès qu'apparaît cette intolérance digestive il faut craindre avant tout les accidents intestinaux : entérites aiguës ou suraiguës, parfois d'évolution dramatique avec diarrhée liquide cholériforme à plusieurs litres par 24 heures.

L'interprétation de ces troubles est discutée : avitaminose par destruction des germes intestinaux normaux, tenant sous sa dépendance les manifestations muqueuses ; prolifération de germes résistants à l'antibiotique (staphylocoque) ; réaction de type allergique.

Il est probable que ces trois mécanismes interviennent conjointement et il n'est pas nécessaire de souligner longuement la prudence avec laquelle le traitement doit être mené chez les insuffisants hépatiques graves, carencés et dénutris, qui n'ont déjà que trop tendance à faire des diarrhées catastrophiques préludant au coma.

On a par ailleurs signalé des ennuis proprement hépatiques avec surcharge graisseuse :

SBOROV et SUTHERLAND traitent 19 malades atteints de cirrhoses ou d'hépatites chroniques pendant une période de 30 à 60 jours par l'auréomycine (2 Gr. par jour) ou la terramycine (2 Gr. par jour), l'antibiotique étant administré par voie orale.

Des ponctions biopsies du foie sont pratiquées, avant le début, et au moment de l'arrêt du traitement. Ils constatent une augmentation notable des dépôts lipidiques hépatiques revêtant un caractère assez diffus. Pendant le traitement la plupart des malades présentent un gain de poids ; les tests hépatiques ne sont pas modifiés sauf en ce qui concerne la rétention de la B.S.P. qui se trouve parfois augmentée.

Après la cessation du traitement les patients retrouvent progressivement leur poids antérieur. La rétention de la B.S.P. revient à son taux d'avant la thérapeutique ou même à un taux inférieur.

Chez un malade une biopsie hépatique pratiquée 9 mois après l'arrêt de l'auréomycine montre la disparition complète de la surcharge graisseuse.

Il ne semble donc pas, si l'on en croit cette série, qu'un effet néfaste majeur résulte de cette thérapeutique antibiotique chez les insuffisants hépatiques.

IV) LES RÉSULTATS :

Les cas publiés sont trop peu nombreux pour avoir une signification statistique.

Néanmoins la valeur du traitement (à la dose d'1 à 2 Gr. par jour par voie orale, I.M. ou même I.V.) est attestée par la guérison de 2 cas d'hépatite aggravée de FARQUHAR et par les quelques améliorations temporaires de cirrhoses gravissimes.

TRAITEMENT PAR LA CORTISONE SEULE OU ASSOCIEE AUX ANTIBIOTIQUES

I) PRINCIPES DU TRAITEMENT.

Depuis plusieurs années une thérapeutique par cortisone (ou A.C.T.H.) a été tentée dans les affections hépatiques. Des résultats favorables ont été signalés dans le traitement des hépatites aiguës et particulièrement des ictères infectieux prolongés (COLBERT et HOLLAND en 1951 ; RIPKINS et coll. en 1952 ; puis HAVENS et coll. ; EVANS, SPRING et NELSON ; SBOROV et BURTON GIGES ; SOLEN et OLSEN ; GELIN et OSMONT ; A. VACHON, GILLY et CHAPUIS ; A. VACHON, VINCENT, ROBERT et GRANDMOTTET).

L'effet le plus frappant et le plus rapide portait sur les modifications de l'état général : disparition de l'asthénie, de l'anorexie, reprise de poids, disparition des signes nerveux. L'action sur l'ictère était plus lente ; et plus incertaine sur les tests de laboratoire.

Le mode d'action dans ces cas et dans le coma hépatique est encore conjectural.

On a invoqué en ce qui concerne l'hépatite, l'hypothèse d'un effet anti-allergique et d'une action antiphlogistique. De fait, dans plusieurs hépatites à virus des ponctions biopsies du foie ont montré la fonte des exsudats inflammatoires sous l'influence du traitement (SBOROV). Pour RAPPAPORT la réduction du processus inflammatoire faciliterait l'afflux sanguin hépatique en cas de coma.

Il semble que lors de l'ictère grave l'action de la cortisone sur les troubles biologiques (dans un sens opposé à celui imprimé aux métabolismes par les altérations graves du tissu hépatique) ait un rôle dominant :

— La cortisone produit une excrétion élevée d'azote urinaire (SPRAGUE) en particulier sous forme d'acide urique.

— L'élévation de la glycémie par néoglucogenèse est un fait bien connu.

— La corticothérapie augmente les lipides sériques et en particulier le cholestérol.

— La cortisone favoriserait enfin (BASTENIE) les courants d'assimilation et de désassimilation dans la cellule hépatique.

II) OBSERVATIONS :

1° Hépatites aggravées :

Observation N° 1 (DUCCI in Gastro enterology 1952, 21) - 51/4887.

Homme de 20 ans. Apparition progressive d'un ictère le 12 avril 1951. Hospitalisation le 19 avril en état de coma. Les tests hépatiques sont très anormaux : Mac Lagan 16 et + + +, Hanger = + + + +, prothrombine = 14 %.

Le 21 avril, à 1 heure du matin, il reçoit 500 Mmg de cortisone. A 9 heures, l'état du malade s'est amélioré, il est conscient et obéit aux ordres : nouvelle dose de 500 Mmg de cortisone qui sera répétée dans la soirée. Le traitement est alors continué comme suit :

21 avril = 1.500 Mmg I.M.	28 avril = 100 Mmg per os
22 avril = 300 Mmg I.M.	29 avril = 25 Mmg per os
250 Mmg per os	30 avril =
23 avril = 500 Mmg per os	1 ^{er} mai = 100 Mmg I.M.
24 et 25 = 100 Mmg I.M.	2 mai = 50 Mmg I.M.
26 avril = 100 Mmg per os	du 3 au
27 avril = 150 Mmg per os	7 mai = 50 Mmg per os

Soit 3,525 Gr. en tout.

L'amélioration se confirme rapidement et, 5 jours après l'admission, le malade a une fonction mentale normale et son appétit est bon.

Entre le 30 avril et le 1^{er} mai, interruption de la cortisone par manque du médicament : c'est alors que l'on observe une rechute caractérisée par de l'insomnie, des vomissements, une augmentation de l'ictère. Avec la reprise du traitement l'amélioration se poursuit et le malade quitte l'hôpital le 1^{er} juin en bonne condition.

Il est revu le 28 janvier 1952 avec des tests hépatiques normaux.

Observation N° 2 (DUCCI in Gastro enterology 1952, 21), 51/12.983.

Hépatite d'inoculation aggravée.

Jeune homme de 16 ans ayant reçu des injections I. V. en avril et juin 1951. Début des symptômes le 15 septembre.

Il est admis le 6 octobre avec un ictère foncé ; stuporeux.

Le lendemain, il sombre dans le coma.

Les tests hépatiques sont très perturbés : Mac Lagan = 20 et + + +, Hanger + + + +, prothrombine 20 %.

Le traitement suivant est alors institué :

	Cortisone	A.C.T.H. (I.V.)	Terramycine (I.V.)	Auréomycine (I.V.)
6 octobre	200 Mmg I.M.			200 Mmg
7 octobre	575 Mmg I.M.	25 Mmg		300 Mmg
Per os	100 Mmg			
8 octobre	1000 Mmg I.M.	25 Mmg	500 Mmg	200 Mmg
9 octobre	900 Mmg I.M.	25 Mmg	500 Mmg	200 Mmg
10 octobre	600 Mmg I.M.	25 Mmg	500 Mmg	200 Mmg
Per os	125 Mmg			
11 octobre	150 Mmg per os		500 Mmg	
12, 13, 14 octobre	50 Mmg per os			

Le 8 octobre, le coma persiste encore. Le 9, l'état s'améliore et le 10 le malade sort progressivement du coma. Le 11, son état est entièrement normal. Le 16 octobre, mouvement fébrile, avec melaena 3 jours plus tard (perfusions). L'aspect du malade est cushingoïde.

Son état s'améliore progressivement et il quitte l'hôpital le 22 novembre. Revu en janvier 1952, ses tests hépatiques sont normaux.

Observation N° 3 (DUCCI in Gastro enterology 1952, 21), 51/9.890.

Hépatite post-transfusionnelle aggravée.

Jeune homme de 18 ans convalescent d'une intervention chirurgicale.

Il a eu des transfusions début octobre 1951.

Le 24 décembre, apparition d'un ictère. Le 26 décembre, il est admis en coma durant depuis 8 heures.

Les tests hépatiques sont très perturbés.

Il reçoit 250 Mmg de cortisone I. M. + 500 Mmg de terramycine I. V. mais il meurt quelques heures plus tard après une courte période de convulsions.

L'étude nécroscopique montre l'aspect macroscopique de l'atrophie jaune aiguë.

Observation N° 4 (JEUNE in Pédiatrie 1955 X (2), P. U. 453.

Ictère grave. Enfant P... Evelynne, 6 ans 1/2. Hospitalisée le 16 avril 1954 pour un coma au 7^e jour d'un ictère infectieux. Babinski bilatéral.

Tests perturbés : Hanger + + + +, Mac Lagan = 11,7, prothrombine 45 %, G. R. 5.890.000, G. B. 22.000.

Le traitement mis en œuvre comporte :

— Des perfusions poursuivies pendant 3 jours avec sérum glucosé + sels de Ca et de K, lobamine et méthionine, Vitamine K. et C.

— Une thérapeutique symptomatique rendue nécessaire par l'agitation de l'enfant.

— La pénicilline : 2.000.000 d'unités par jour pendant 13 jours.

— L'hormonothérapie surrénale :

25 Mmg d'A.C.T.H. à l'entrée,
150 Mmg de Cortisone I.M. pendant 3 jours,
100 Mmg de Cortisone I.M. pendant 1 jour,
75 Mmg de Cortisone I.M. pendant 3 jours,
50 Mmg de Cortisone I.M. pendant 5 jours.
Soit 1.025 Mmg de Cortisone en 12 jours.

Pendant 48 heures il n'y a pas d'effet évident. Existence d'un syndrome tétanique intense.

Au cours du 3^e jour, l'enfant sort progressivement du coma. Disparition du Babinski. Le 4^e jour, elle reconnaît ses parents. Le 5^e jour, son comportement est normal.

L'évolution est marquée par l'apparition d'œdèmes importants qui régressent après l'abandon de la thérapeutique et par une suppuration au niveau de la plaie de dénudation veineuse. Après la fin de cet épisode infectieux, un fébricule persiste pendant 4 mois.

L'enfant est revue en septembre complètement guérie.

Observation N° 5 (LANGERON in *J. Sc. Méd. Lille*, juin 1954, 72, (6), II, 722.

Hépatite aiguë à forme d'ictère grave.

Mme D..., femme de 35 ans, sans antécédents particuliers. En avril 1953, état infectieux fébrile, asthénie, ictère. Rapidement installation d'un état comateux avec agitation.

A l'examen : petit foie. Hémorragies génitales et sous-cutanées.

Quand on voit la malade, un traitement à l'A.C.T.H. a déjà été institué sans effet apparent, avec sérum sucré et tonocardiaques, terramycine. On ajoute alors la cortisone : 100 Mmg par jour.

L'état change rapidement. Pendant que les œdèmes augmentent, la matité hépatique réapparaît, le coma cède.

En 10 jours, l'ictère a disparu et la malade peut quitter la clinique. Un mois après, la guérison paraît complète.

Il a été fait : — A.C.T.H. = 1 Gr.

— Cortisone = 1,3 Gr.

— Terramycine.

Cette femme est revue un an après en parfaite santé.

LANGERON a traité un autre ictère aggravé par 2 Gr. de cortisone avec une guérison presque spectaculaire au prix de quelques troubles psychiques transitoires ; une atrophie jaune aiguë du foie n'est pas améliorée par la corticothérapie et enfin un ictère infectieux survenant chez une mitrale paraît se nettoyer rapidement, mais la cortisone déclenche une asystolie irréductible et la malade meurt d'O. A. P.

Observation N° 6 (ROSKAM et VAN CAUWENBERGE in *Acta Clin. Belg.*, 1953, 8 (5).

Ictère grave. Femme de 45 ans traitée en octobre 1951 pour ulcus duodénal. Le 11 janvier 1952, apparition d'un ictère qui s'accroît jusqu'au 13, puis tend à s'estomper. Le 14 et le 15 janvier, hématomatèmes noirâtres ; obnubil-

tion le 15. Malgré le traitement classique, un coma complet s'installe rapidement le 16.

Les tets hépatiques sont altérés. Atteinte rénale avec albuminurie et cylindrurie.

Malgré les risques dus à l'ulcère, on commence la thérapeutique cortisonique : 300 Mmg I.M. ;

— le 17 = 200 Mmg I. M.

— Les 3 jours suivants, 100 Mmg I.M.

— Puis jusqu'au 6 février : 50 à 100 Mmg par jour.

Le 17 janvier, la malade commence à réagir aux stimuli douloureux. La diurèse augmente.

Le 19, reprise de conscience. Le 20, accentuation de l'amélioration. Le 30, l'appétit est revenu.

Le 4 février, l'ictère a disparu.

Le 15 mars, la malade peut rentrer chez elle.

ROSKAM et VAN CAUWENBERGE ont traité sans succès deux autres cas d'ictère grave, mais il convient de remarquer que l'un des malades succomba 4 heures après la première injection d'hormone et que l'autre ne fut traité qu'au 5^e jour de subcoma, alors qu'une bronchopneumonie sévère venait de se déclarer et qu'il mourut 24 heures après l'injection de 300 Mmg de cortisone associés à la pénicilline, en état de collapsus vasculaire.

Observation N° 7 (CAUCHIE in Act. Gastro. Belg., 1955, 18 (1)).

Ictère grave. Homme de 60 ans entré dans le service le 28 décembre 1953.

Depuis 1 an, signes de défaillances cardiaque. A l'entrée, ictère net.

Le traitement fait rétrocéder les signes d'insuffisance myocardique, mais l'adynamie augmente, de la somnolence apparaît et, le 9 janvier, le malade est comateux.

L'ictère s'accroît. Les tests de floculation sont très perturbés alors qu'ils étaient normaux à l'entrée.

On porte le diagnostic d'ictère grave en pensant qu'il s'agit plus d'une hépatite de rencontre que d'une asystolie hépatique.

Le 9 janvier, on commence la cortisone, remplacée ensuite par l'A.C.T.H. en I.V.

Le malade reçoit : cortisone = 1.100 Mmg en 11 jours.

A.C.T.H. = 225 Mmg en 9 jours.

On assiste à une amélioration progressive de la conscience et de l'état général, malgré une rétention hydrique importante.

Les tests de laboratoire évoluent favorablement.

Le malade quitte le service fin mars.

Deux mois plus tard, son état est satisfaisant et ses tests sont normaux.

2° - Hépatites prolongées, cirrhoses post-ictériques et éthyliques aggravées :

Observation N° 8 (DUCCI in Gastro enterology, 1952, 21), 51/14.285.

Femme de 50 ans admise avec un ictère intense datant de plus d'un mois, des œdèmes généralisés, de l'ascite. Elle est stuporeuse.

Le foie n'est pas palpable. Les tests de floculation sont perturbés ; la prothrombine est à 23 %.

La malade reçoit alors : 500 Mmg de cortisone toutes les 12 heures, et 100 Mmg d'auréomycine en I.V. toutes les 8 heures.

En dépit du traitement, le coma s'accroît. A ce moment, on injecte 40 Mmg d'A.C.T.H. en I.V.

La malade meurt 60 heures après l'admission.

A l'autopsie : petit foie avec architecture extrêmement remaniée. On porte le diagnostic d'hépatite subaiguë.

Observation N° 9 (DUCCI in Gastro enterology, 1952, 21), 51/10.474.

Homme de 54 ans admis le 20 août 1951 avec un ictère datant d'un mois. Il est comateux à l'arrivée. Tests de floculation très perturbés, prothrombine à 20 %.

Il est mis au traitement classique auquel on ajoute : 1 Gr de terramycine en I.V. et 500 Mmg de cortisone en I.M.

Le malade meurt quelques heures après.

L'autopsie met en évidence les lésions de l'hyperplasie nodulaire type Marchand, ainsi qu'un calcul du cholédoque et un empyème vésiculaire.

Observation N° 10 (DUCCI in Gastro enterology, 1952, 21), 51/14.976.

Cirrhose post-ictérique.

Homme de 61 ans admis le 14 novembre 1951 avec un ictère persistant depuis 15 jours et présentant un foie palpable à 3 travers de doigt au-dessous de l'aube costal.

L'ictère fonce graduellement et, le 28 novembre, on note de l'ascite. Le 12 décembre, l'état s'aggrave : diarrhée, vomissements, somnolence avec diminution du volume du foie.

Les tests de floculation sont très perturbés.

La thérapeutique suivante est alors entreprise :

	Cortisone I.M. (Mmg)	Auréomycine I.V. (Mmg)	Terramycine I.V. (Mmg)
12 décembre	450	100	500
13 décembre	1.250	100	500
14 décembre	600	100	500
15 décembre	400		500
16 décembre			500
	2.700	300	2.500

Le 13 décembre, il semble plus éveillé, l'ictère fonce, l'ascite augmente. Le 15 décembre, il sombre dans un coma complet. Le 16 décembre, des hématuries surviennent de façon répétée et il meurt le 17 décembre.

L'histologie montre des lésions de cirrhose post-ictérique.

Observation N° 11 (CATTAN in Sem. Hôp. Paris, 1954, 30).

Cirrhose post-ictérique.

Femme de 52 ans présentant depuis 5 semaines un ictère du type catarrhal. En 10 jours, transformation du tableau clinique : A l'entrée le 15 mai 1953,

apparition d'ascite avec œdèmes des membres inférieurs, obnubilation intense et troubles nerveux diffus, la malade est à peine consciente et présente des attitudes catatoniques. Il existe un phénomène de la roue dentée aux membres supérieurs et aux membres inférieurs on trouve un signe de Babinski.

La malade est alors mise au traitement suivant, le 15 mai, jour de l'entrée : 1.000.000 d'Unités de pénicilline par jour

1 Gr de Streptomycine par jour,

et cortisone = 300 Mmg le 1^{er} jour,

200 Mmg le 2^e jour,

100 Mmg les jours suivants.

Sous l'influence de ce traitement, l'ictère diminue, puis disparaît, l'ascite se tarit et surtout les troubles nerveux s'amendent avec une rapidité extraordinaire : 3 jours après le début de la cortisone, la malade est assise sur son lit, tricote, répond facilement aux questions. La catatonie a disparu, l'examen neurologique est normal, la malade s'alimente un peu.

Le 22 mai, épanchement pleural. Le lendemain, alors que la cortisone est toujours prescrite à 100 Mmg par jour, la diurèse monte à 2,5 litres sous l'influence d'un diurétique mercuriel, allant de pair avec une diminution des œdèmes.

Le 25 mai, l'état psychique est tout à fait normal.

Le 27 mai, caractère moins net de la matité hépatique.

Le lendemain, l'état s'aggrave à nouveau ; obnubilation, et malgré l'augmentation de la cortisone à 500 Mmg par jour, associée à 2 Gr. de terramycine, la malade est emportée 5 jours après dans un tableau où dominent les troubles nerveux diffus avec convulsions.

Observation N° 12 (CAUCHIE in Acta Gastro. Belg., 1955, 18 (1).

Cirrhose alcoolique.

Homme de 65 ans, entré dans le service le 21 mars 1954.

On lui connaît une cirrhose alcoolique depuis 5 ans.

Depuis le début du mois de mars, il présente un ictère progressif. Son état s'aggrave avec obnubilation, convulsions, et à l'entrée il est presque inconscient.

Le foi est hypertrophié ; les fonctions hépatiques nettement altérées ; outre le traitement classique, on fait :

— Cortisone = 600 Mmg en 10 jours,

— et antibiotiques.

Le malade sort rapidement de son état de précoma et développe une ascite modérée, jusque-là, inapparente.

Un mois après son entrée, il sort, cliniquement amélioré.

LANGERON et ses collaborateurs ont traité sans succès deux ictères au cours de cirrhoses, sans que l'évolution en soit modifiée.

L'autopsie a vérifié l'extrême déchéance du parenchyme hépatique.

III) LES ACCIDENTS DU TRAITEMENT :

Ils sont bien connus et méritent attention.

1°) Les manifestations d'hypercorticisme, avec rétention sodée et déperdition potassique, conduisent à l'élévation tensionnelle et aux œdèmes. Ces faits sont particulièrement graves chez les insuffisants hépatiques qui n'ont déjà que trop tendance à développer un syndrome œdemato ascitique, et nous pouvons constater dans les observations rapportées la fréquence avec laquelle se produit ou augmente la surcharge liquidienne : LANGERON perd une malade, mitrale présentant un ictère infectieux, par œdème aigu du poulmon.

La déperdition potassique peut conduire à des troubles neurologiques surajoutés avec asthénie profonde, ballonnement abdominal, troubles de la conduction et du rythme cardiaque pouvant en imposer pour un début ou une aggravation de coma.

2°) Les troubles métaboliques engendrés par la thérapeutique jouent plutôt ici un rôle bénéfique avec l'effet diabétogène, l'action sur l'uréogénèse et le métabolisme protidique, l'anabolisme lipidique conduisant à l'augmentation du cholestérol sanguin.

3°) L'action anti-inflammatoire de la cortisone, si elle peut, pour certains, favoriser au niveau du foie la circulation sanguine et par là la régénération cellulaire, est par contre responsable d'accidents infectieux extrêmement sévères.

A côté des broncho-pneumonies, des pneumopathies torpides, des accidents cutanés locaux ou des décharges microbiennes septicémiques, le risque de bacillose doit toujours entrer en ligne de compte et entraîner une surveillance attentive de l'état du malade.

L'éclosion de poussées granuliques pulmonaires, de tuberculose méningée, ou d'invasion du liquide d'ascite par le bacille de Koch sont en effet des constatations possibles et d'une extrême gravité chez ces malades polycarencés, aux défenses organiques annihilées.

C'est dire l'intérêt impérieux d'adjoindre des antibiotiques (streptomycine en particulier) de façon systématique à la corticothérapie.

4°) Les effets digestifs peptiques et chlorhydriques peuvent, au cours d'ulcères récents ou anciens concomittants, provoquer perforations ou hémorragies chez ces patients dont la tendance aux saignements est bien connue. Le malade de ROSKAM (Observ. N° 6) ulcéreux

ancien et qui plus est, venant de présenter une hématomérose, supporte cependant sans inconvénients son traitement cortisonique.

5°) Les accidents thrombo emboliques peuvent se voir également chez ces malades alités, œdématisés, sous forme de phlébites profondes des veines du mollet avec risque d'embolies pulmonaires, ou de phlébites superficielles quelquefois migratrices.

6°) Les troubles psychiques enfin doivent être considérés. S'ils sont souvent transitoires, ils peuvent, sur ces terrains prédisposés, conduire à interrompre le traitement et on a pu voir, quoique rarement, l'éclosion de véritables psychoses évoluant vers la confusion mentale et la mort.

IV) LES RÉSULTATS DU TRAITEMENT :

Si les succès publiés sont trop peu nombreux pour avoir une valeur démonstrative certaine, on peut néanmoins constater en certains cas un effet bienfaisant incontestable.

Les doses optima de cortisone à utiliser paraissent être entre 100 et 200 Mmg par jour, sans atteindre les taux vraiment exceptionnels de DUCCI (jusqu'à 1.500 Mmg par jour) où les dangers peuvent primer l'efficacité.

Particulièrement en cas d'hépatites aiguës aggravées, la corticothérapie permet un retour rapide à la conscience, parfois spectaculaire (Observations N° 1, 2, 4, 5, 6) ; avec disparition des signes neurologiques anormaux, reprise de l'appétit, disparition progressive de l'ictère et, par la suite, normalisation des tests hépatiques. On peut supposer que cette thérapeutique permet au malade le passage d'un cap difficile, l'autorisant ensuite à régénérer suffisamment le parenchyme hépatique pour avoir des fonctions vitales normales.

En cas d'hépatites prolongées, et à fortiori de cirrhoses, l'atteinte profonde du foie, son impuissance à se régénérer conduisent parfois à un échec total (Observation N° 8, 9, 10, LANGERON), ou à une semi-amélioration avec un retour provisoire à la conscience (Observation N° 11) de courte durée. Si le foie conserve une vitalité suffisante les rémissions peuvent être d'assez bonne qualité.

TRAITEMENT PAR L'ACIDE GLUTAMIQUE

I) PRINCIPES DU TRAITEMENT :

C'est WALSHE qui a préconisé le premier l'utilisation de l'acide glutamique et du glutamate de sodium dans le coma hépatique.

Il est parti de constatations biologiques : il avait en effet remarqué l'excès de glutamine (formée à partir de l'acide glutamique et de l'ammoniaque) dans le liquide céphalo-rachidien et le sang des malades atteints de coma hépatique, et la présence dans ces mêmes liquides de méthionine sulfoxyde, antimétabolite de l'acide glutamique.

L'acide glutamique est le seul acide aminé oxydé par le cerveau ; sa désamination conduit à l'acide α céto-glutarique qui entre dans le cycle de KREBS, et par conséquent, unit l'acide glutamique au métabolisme hydrocarboné.

Pour WEIL-MALHERBE le rôle primordial de l'acide glutamique dans le métabolisme cérébral est basé sur les 3 réactions enzymatiques : désamination, transamination, et amidation, qui font partie d'un ensemble nécessaire à la soustraction de l'ammoniaque intracellulaire. Et nous avons vu toute l'importance attachée par certains auteurs à l'intoxication ammoniacale des centres nerveux supérieurs au cours du coma hépatique.

Le traitement par l'acide glutamique, fixant l'ammoniaque pour former la glutamine atoxique, est donc théoriquement satisfaisant.

II) LES DOSES.

Les quantités de glutamate (de Na, Ca, ou Mg) employées par les différents auteurs, en perfusion I.V. lentes (30 minutes à plusieurs heures), oscillent entre 20 et 30 Gr. par 24 heures, mais peuvent atteindre sans inconvénient 60 Gr. Elles doivent être poursuivies jusqu'à la rétrocession du coma.

L'acide glutamique peut alors être employé per os, à doses d'entretien variables : 5 à 20 Gr. quotidiens pendant un ou même plusieurs mois.

III) OBSERVATIONS :

1° - Hépatites aggravées :

Observation N° 1 (WOODROW in Lancet, 1953, 2).

Jeune fille de 22 ans ayant reçu des injections de pénicilline pour furonculose 3 mois auparavant.

Depuis le 24 septembre, embarras gastrique. Pas de température.

Le 28 septembre, apparition d'un ictère léger.

Le 30 septembre, obscurcissement psychique avec agitation alternant avec des phases de dépression et de coma léger.

Les jours suivants, l'ictère fonce et les troubles de la conscience s'aggravent.

Le 2 octobre, ictère intense et coma profond avec périodes d'agitation considérable.

On commence alors le glutamate de Na en I.V. : 60 Gr. en 3 fois.

Pas d'amélioration spectaculaire, mais pendant l'injection la malade est moins comateuse et plus agitée.

On entreprend également un traitement à l'auréomycine (250 Mmg toutes les 6 heures en I.V.), qui sera ensuite continué per os.

Le 3 octobre, l'ictère est très foncé, le coma persiste.

— 2 doses de 20 Gr. de glutamate de Na en I.V.

2 heures après la première perfusion, la patiente est moins ictérique mais bruyante et agitée.

Le 4 octobre, le coma est moins profond, l'ictère s'éclaircit.

— 20 Gr. de glutamate de Na en I.V. : à nouveau augmentation de l'agitation pendant l'injection.

Le 5 octobre, la malade reprend conscience.

— 20 Gr. d'acide glutamique per os (en 4 fois) par jour.

La condition psychique s'améliore rapidement, en quelques heures la conscience redevient normale.

On donne de l'acide glutamique per os jusqu'au 15 octobre.

On continue encore l'auréomycine.

Le 21 novembre, la malade n'est plus que légèrement ictérique, ses tests hépatiques restent encore perturbés.

Observation N° 2 (CALVERT in Gastro enterology, 1954, 26).

Hépatite infectieuse aggravée.

Apparition d'un ictère une semaine avant l'admission ; cette femme entre à l'hôpital le 3 avril 1952. Deux jours plus tard, elle sombre dans un coma profond. La thérapeutique est commencée selon le schéma de LATNER, modifié seulement par la substitution de l'auréomycine (1 Gr. par jour) à la pénicilline.

Le 6 avril, apparition de sueurs profuses ; signe de la roue dentée aux membres supérieurs ; fièvre.

Le 8 avril, la température est à 40° ; dyspnée de Cheyne-Stokes.

Le 9 avril, la température revient à la normale, mais un collapsus circulatoire s'installe.

On injecte alors 10 cm³ de glutamate de sodium (solution à 25 %) que l'on renouvelle 2 heures plus tard.

On obtient un effet analeptique transitoire, des mouvements saccadés des bras et une respiration plus profonde.

On fait une nouvelle dose de 40 Cc de glutamate de sodium, puis 10 Cc de succinate de sodium (30 %) avec une réaction semblable.

Le lendemain, apparition d'une hématomèse (250 Cc³) et décès.

Observation N° 3 (DE GROOTE, in Acta Gastr. Belg., 1955, 18).

Hépatite aggravée.

Jeune homme de 18 ans sans antécédents notables.

Son ictère commence le 4 septembre 1953. Il devient comateux le 9 septembre. Le lendemain, le traitement classique, plus l'acide glutamique (20 Gr par jour) est commencé. Le patient reprend conscience après 2 jours. L'évolution ultérieure est favorable ; 6 mois plus tard, les tests hépatiques sont normaux, excepté le thymol.

Observation N° 4 (DE GROOTE, in Acta Gastr. Belg., 1955, 18).

Hépatite d'inoculation.

Jeune fille de 17 ans. Le 14 novembre 1953, lobectomie pour anévrysme artério-veineux pulmonaire. Après quelques jours de prodromes un ictère est noté le 27 janvier 1954 ; 4 jours plus tard, la patiente est comateuse. Le traitement classique, plus l'acide glutamique (20 Gr par jour) est administré. Après 2 jours, la patiente reprend conscience. Trois semaines plus tard, tous ses tests hépatiques sont normalisés ; même cliniquement, elle est guérie. Six mois plus tard, elle est en bonne santé.

Un homme de 50 ans, atteint d'hépatite subaiguë, subcomateux, est guéri également par la même thérapeutique. 4 autres malades meurent cependant malgré l'acide glutamique.

2° - Cirrhoses :

A) Comas hépatiques purs sans cause déclenchante évidente :

Observation N° 5 (Dr VACHON, in Lyon Médical, 1955, N° 5).

Ch.. Marie, 57 ans (2.978), entre dans le service le 3/8/1954 pour cirrhose avec ascite à reproduction rapide, accompagnée d'œdème des membres inférieurs, de splénomégalie, d'oligurie à 500 Cc, de poussées ictériques.

Chez cette malade, l'insuffisance hépatique est confirmée par les données biologiques : tests de floculation très positifs, prothrombine à 42 %, hypo-

protéïnémie avec rapport $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$ à 0,54.

On met la malade au traitement habituel des cirrhoses.

Le 13 septembre apparaît une obnubilation progressive avec paresthésies, angoisse, état crépusculaire. La malade avait reçu, quelques jours auparavant, du chlorure d'ammonium et une résine échangeuse d'ions contenant de l'ammonium.

Cet épisode cède spontanément en 12 heures.

Le 26 septembre, nouvel épisode précomateux plus sévère regressant en 24 heures. Il coïncide avec une oligurie extrême.

Le 5 octobre survient une atteinte beaucoup plus sévère ; un véritable coma avec hypothermie, réflexes vifs, inexcitabilité totale, s'installe et se prolonge depuis 12 heures lorsqu'est entreprise une perfusion de 125 Cc de glutamate de Ca (20 Gr.).

Jusque-là avaient été instituées sans succès les thérapeutiques habituelles du coma hépatique. L'effet de ce nouveau traitement sur l'état nerveux est réellement spectaculaire dès la fin de la perfusion poussée assez vite en 30 minutes. La malade reprend conscience, répond aux questions et n'accuse aucun des petits troubles qui avaient marqué les suites des premiers épisodes.

Pendant près de 2 mois, un traitement par voie orale (6 comprimés d'acide glutamique par jour) est institué. En même temps, l'état général s'améliore, la diurèse atteint 1 litre, la température, subfébrile depuis plusieurs mois, s'abaisse en dessous de 37°5, la malade, enfin, souligne un mieux être. Brutalement, le 29 novembre, apparaît le coma terminal. Une perfusion I.V. de glutamate de calcium se révèle cette fois incapable d'enrayer l'évolution fatale.

Observation N° 6 (CACHIN, in Bull. et Mém. Soc. Med. Hôp. Paris, 1954, 70).

Femme de 68 ans, éthylique ancienne, admise le 22 février 1954 pour syndrome ictéroscitique d'apparition récente.

Malgré le traitement classique, auquel on adjoint 1,5 Gr. d'auréomycine et 300 Mmg de terramycine en I.V., l'état s'aggrave.

Le 26 février, la malade est dans un coma profond. On institue alors une perfusion de 18 Gr. de glutamate de Ca et on a la surprise d'assister à une extraordinaire amélioration, avec retour à la conscience dans les heures qui suivent. Le lendemain, la malade est assise dans son lit, calme, assurant de sa guérison. Cet état satisfaisant persiste les 2 jours suivants.

Le traitement est alors malencontreusement arrêté par suite d'un manque passager du produit.

Dès lors, l'obnubilation ne tarde pas à reparaitre et, le 3 mars, le coma est de nouveau complet. Les injections de glutamate sont alors reprises, mais restent cette fois sans effet. La mort survient le 6 mars.

Chez une deuxième malade de CACHIN, le traitement n'amène qu'un bref retour à la conscience de quelques heures. Chez 4 autres, il n'y eut aucune amélioration.

Observation N° 7 (WALLEY, in Lancet, 1954, 1).

Cet homme, âgé de 52 ans, présente en mai 1952 une hépatite infectieuse pour laquelle il est hospitalisé jusqu'au 8 août 1952. Après sa sortie, il constitue progressivement une ascite nécessitant des ponctions hebdomadaires.

Il est admis le 22 septembre 1953, maigre, émacié, avec une ascite importante et des tests hépatiques très perturbés.

Le 24 septembre, il sombre dans un coma qui s'approfondit les jours suivants.

Le 25 septembre, il reçoit en I.V. 20 Gr. de glutamate de Na qui entraînent un certain degré d'agitation. Le matin suivant, il est conscient et parle de façon cohérente.

On arrête alors le traitement faute de médicament et, le 27 au soir, le malade est agité, rechute et glisse dans le coma le 28.

A ce moment, on fait 20 Gr. de glutamate de sodium en I.V. qui, après 8 heures d'agitation, amènent un nouveau retour à la conscience.

Les jours suivants, le patient reçoit 10 Gr. de glutamate de sodium *per os* pendant 10 jours et l'amélioration se maintient. Il se lève le 7 octobre, mais, deux jours plus tard, malgré des doses accrues par voie buccale son état s'aggrave et il meurt le 28 octobre.

Observation N° 8 (CACHERA, in Sem. des Hôp. Paris, 1955, 31).

Homme de 70 ans, syphilitique ancien avec sérologie nettement positive, présentant une cirrhose avec ascite modérée et ictère franc d'étiologie inconnue.

Tests hépatiques nettement perturbés.

Le 17 et 18 novembre 1954 : hypersomnie progressive.

Le 20 novembre : coma profond.

On fait 20 Gr. de glutamate de sodium en I.V.

Le 22 novembre : le coma est plus profond ; deuxième perfusion de 20 Gr. de glutamate de sodium.

Le 23 novembre : aucun changement ; troisième perfusion de glutamate de sodium.

Le 24 novembre : mort.

Observation N° 9 (CACHERA, in Sem. des Hôp. Paris, 1955, 31).

Homme de 38 ans, présentant une cirrhose sans étiologie définie chez un ancien paludéen.

Les tests hépatiques sont nettement perturbés.

Du 8 au 15 janvier 1955 : aggravation rapide.

Le 15 janvier : coma profond. Le malade ne réagit plus aux excitations. On fait 20 Gr. de glutamate de sodium en I.V. Quelques heures après, la conscience est revenue, mais apparaissent des troubles psychiques avec délire les jours suivants, nécessitant le transfert du patient au pavillon d'isolement le 20 janvier.

Le 22 janvier, retour dans le service dans un coma profond ; une deuxième perfusion de 20 Gr. de glutamate de sodium est inefficace et le malade meurt quelques heures plus tard.

Observation N° 10 (CACHERA, in Sem. Hôp. Paris, 1955, 31).

Femme de 51 ans atteinte de cirrhose alcoolique hypertrophique sans ascite, ayant donné lieu à des hémorragies digestives quelques mois auparavant. Elle présente un ictère modéré.

Le 14 février 1955, elle est hospitalisée pour un état fébrile avec torpeur et confusion, signe de Babinski bilatéral et signes méningés avec L.C.R. normal.

Les tests hépatiques sont très perturbés, l'urée est à 1,65. On institue un traitement antibiotique (pénicilline, streptomycine).

Le 12, amélioration en même temps que baissent la température et l'urée sanguine.

Mais, le 19 février, la patiente est dans un coma profond avec raideur de la nuque et abolition des réflexes tendineux. On fait alors 20 Gr. de glutamate de sodium I.V. qui n'amènent qu'une amélioration partielle ; quelques heures plus tard, la malade est un peu plus présente.

Le 20, nouvelle dose de 20 Gr. de glutamate de sodium en I.V. sans aucun effet.

La malade meurt plus tard avec une hémiplégie gauche.

RIDDELL et MAC DERMOTT ont pu guérir 2 malades subcomateux par des injections intraveineuses répétées de 25 Gr. de glutamate de sodium en I.V.

LESLIE et ses collaborateurs ne constatent pas d'amélioration évidente chez 6 malades en état de précoma.

Deux hépatites chroniques et une cirrhose traitées par DE GROOTE ne réagissent pas à la thérapeutique.

B) Comas hépatiques avec causes déclenchantes possibles : Hémorragies digestives (« Comas post-hémorragiques différés » de CACHERA), interventions chirurgicales, infections, ingestion de protéines, etc...

Observation N° 11 (WALSHE, in Lancet, 1953, 1).

Homme de 45 ans porteur d'une cirrhose du foie connue de longue date associée à une colite ulcéreuse.

Il est admis en février 1952 pour une *flambée* colitique.

Les tests hépatiques sont perturbés.

Pas de changement jusqu'au 9 mars au matin où il est trouvé dans un coma profond.

Le 10 mars : 23 Gr. de glutamate de sodium en I.V. : retour à la conscience quelques heures plus tard. Le jour suivant : le malade est psychologiquement normal et le reste depuis. 14 mois après, l'amélioration persiste.

Observation N° 12 (WALSHE, in Lancet, 1953, 1).

Homme de 51 ans, admis après une hémorragie due à des varices œsophagiennes.

Comme les tests hépatiques laissent à penser que l'altération hépatique est légère, il est confié à la chirurgie pour une anastomose porto-cave qu'il subit le 25 mars 1952.

— Le 2 avril, coma profond. On fait 23 Gr. de glutamate de sodium en I.V. ; diminution de la profondeur du coma.

Le 4 avril : 23 Gr. de glutamate de Na en I.V. : reprise de conscience.

L'amélioration se maintient jusqu'au 22 avril. A ce moment coma léger.

Le 23 : 10 Gr. d'acide glutamique par sonde gastrique. Le lendemain, l'état mental est normal.

Le traitement par l'acide glutamique est continué pendant 6 jours jusqu'au 28 avril.

— Le 29 avril : confusion, coma léger. On fait 23 Gr. de glutamate de sodium en I.V., puis 10 Gr. d'acide glutamique *per os*, par jour, pendant 3 semaines, dose qui est réduite les 15 jours suivants.

Il n'y aura pas par la suite d'autres troubles de la conscience jusqu'à la mort, 8 mois plus tard, dans le coma.

Observation N° 13 (CACHERA, in Sem. Hôp. Paris, 1955, 31).

Homme de 64 ans, présentant une cirrhose alcoolique avec gros foie, ascite et ictère léger.

Les 29, 30 et 31 janvier 1955, administration de 60 Gr. chaque fois de Protéolysat par sonde. Une torpeur qui préexistait s'accroît rapidement. Le 1^{er} février, coma profond. On fait 20 Gr. de glutamate de Na en I.V., mais le malade meurt dans la soirée.

Observation N° 14 (WALSHE, in Lancet, 1953, 1).

Femme de 61 ans, Episodes ictériques récidivants depuis 20 mois.

Les réactions de floculation sont fortement positives ; le taux de sérine est bas. Le foie ferme est palpable.

Le 11 avril 1953 (3 semaines après l'admission), obnubilation.

Le 14 avril, apparition d'œdèmes et d'oligurie qui font instituer un traitement par une résine échangeuse d'ions (contenant 75 % d'ammonium). On donne également 20 Gr. par jour d'acide glutamique *per os*.

Le flux urinaire se rétablit le 17 avril, mais le coma est plus profond et il existe un signe de Babinski bilatéral. On cesse tout traitement, sauf le sérum glucosé.

Le 18 avril, l'état empire et le soir 23 Gr. de glutamate de sodium sont apportés en I.V. Au cours de la nuit, le coma devient plus léger et, le matin suivant, la malade commence à reprendre conscience. Après une nouvelle dose de 23 Gr. à 20 heures son état psychique devient tout à fait normal.

Le traitement par l'acide glutamique *per os* est entrepris, mais, 36 heures après sa sortie du coma, elle devient obnubilée et irritable et la dose d'acide glutamique est montée à 30 Gr. par jour, ce qui coïncide avec le retour à un état mental normal.

Le 19 mai, l'amélioration se maintient.

LESLIE, quant à lui, ne constate pas d'amélioration par le glutamate dans 2 cas de précoma engendrés par l'ingestion de sels d'ammonium.

Observation N° 15 (CACHIN, in Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1954, 70).

Femme entrée à l'hôpital en plein delirium et présentant une cirrhose très décompensée. Au cours d'un premier épisode comateux, en juillet 1954, la perfusion bi-quotidienne de 18 Gr. de glutamate de calcium amène la guérison au bout de 48 heures, mais celle-ci coïncide avec l'évolution favorable d'une pneumopathie aiguë traitée par les antibiotiques.

Un nouvel épisode comateux en septembre 1954 évolue vers la mort malgré l'acide glutamique.

Observation N° 16 (Dr VACHON), 2.886 - « Coma post-hémorragique différé ».

M... Roger, 44 ans. Premier séjour dans le service du 11/10/54 au 20/10/54 pour cirrhose éthylique avec diarrhée, amaigrissement, anorexie, subictère conjonctival, gros foie débordant de 3 travers de doigt, signée par une altération des épreuves biologiques.

Nouveau séjour le 9/1/55, pour une hématémèse importante évaluée à 1 litre par la famille et qui récidive dans la nuit : 2 vomissements de sang de 400 Cc chacun.

Le 10/1/55, le malade est obnubilé, répond mal à l'interrogatoire ; anémie à 2.700.000 G.R.

Le soir, les hémorragies ne se sont pas reproduites, mais l'état s'est manifestement aggravé : le malade est dans un état de torpeur profonde avec oligurie marquée.

On passe une perfusion de 20 Gr. de glutamate de calcium sans obtenir de retour à la conscience.

Progressivement, le coma s'approfondit et le malade meurt le 12/1/55.

Observation N° 17 (PRIEST, in Lancet, 1953, 1). « Coma post-hémorragique différé ».

Homme de 29 ans ayant présenté une hépatite infectieuse en avril 1950. Peu après, constitution d'une ascite qui disparaît avec le traitement. Un an plus tard, reprise de l'ascite.

En octobre 1952 : hématémèse suivie d'une période de semi-coma pendant 36 heures. Il peut néanmoins quitter l'hôpital au bout de quelques semaines.

Le 9 mai 1953 : hématémèse de 3/4 de litre. Il est admis à l'hôpital conscient, mais 16 heures après apparaissent de l'agitation, puis un coma profond.

Traitement par glucose, Vit. B, plasma, pendant 4 jours, sans effet apparent. Les tests hépatiques ne sont que modérément altérés.

On fait alors 20 Gr. d'acide glutamique par sonde gastrique.

En 8 heures, le malade devient moins comateux, et, 24 heures après l'administration du produit, il est conscient et peut prendre son déjeuner, assis dans son lit.

Observation N° 18 (CACHERA, in Sem. Hôp. Paris, 2 mai 1955), « Coma post-hémorragique différé ».

Femme de 49 ans, présentant une cirrhose alcoolique sans ascite, rate palpable ; tests biologiques altérés.

Le 6 septembre 1954 : *Hématémèse* abondante.

Le 7 septembre : coma.

Le 8 septembre : le coma reste inchangé. 20 Gr. de glutamate de Na en I.V.

Le 9 septembre : la conscience est meilleure. Obnubilation. 20 Gr. de glutamate de Na en I.V.

Le 10 septembre : la conscience est normale.

Le 20 septembre : apparition d'ascite.

Le 5 octobre : mort.

Observation N° 19 (CACHERA, in Sem. Hôp. Paris, 2 mai 1955), « Coma post-hémorragique différé ».

Femme de 50 ans, présentant une cirrhose alcoolique avec ascite sans œdèmes. Tests perturbés.

Le 10 décembre 1954 : Ponction de 2 litres de liquide d'ascite.

Le 16 décembre 1954 : Ponction de 3 litres de liquide d'ascite.

Le 19 décembre 1954 : Ponction de 3 litres de liquide d'ascite.

Le 20 décembre 1954 : *Hématémèse et Melaena*.

Le 21 et 22 : Récidives abondantes.

Le 22 : Coma profond = 20 Gr. de glutamate de Na en I.V. ; la conscience se rétablit en quelques heures.

Le 23 décembre : La conscience est normale.

Le 24 décembre : Etat mental identique ; le melaena persiste.

— 20 Gr. de glutamate de Na en I.V.

Le 25 décembre : Conscience normale. 20 Gr. de glutamate de Na en I.V.

Le 26 décembre : Pas de changement. 20 Gr. de glutamate de Na en I.V.

Le 30 décembre : Reprise de l'hémorragie digestive. 20 Gr. de glutamate de Na en I.V. Mort dans la soirée.

Observation N° 20 (CACHERA, in Sem. Hôp. Paris, 2 mai 1955), « Coma post-hémorragique différé ».

Femme de 62 ans, présentant une cirrhose éthylique hypertrophique révélée en avril 1954 par une hémorragie intestinale.

En août 1954 : ascite abondante, régression après 3 mois de traitement.

Le 7 décembre 1954 = *Hématémèses* abondantes.

Le 8 décembre 1954 = L'hémorragie est arrêtée, la malade est consciente.

Le 9 décembre 1954 : = Torpeur.

Le 10 décembre : Coma complet. 20 Gr. de glutamate de Ca en I.V. Dans les heures qui suivent, l'intensité du coma diminue.

Le 11 décembre : Etat subcomateux. 10 Gr. de glutamate. Quelques heures plus tard, la conscience est rétablie.

Dans les semaines qui suivent, l'état psychique est normal, mais la cirrhose s'aggrave.

Le 20 décembre 1954 : Mort par hématomèse foudroyante.

Observation N° 21 (CACHERA, in Sem. Hôp. Paris, 2 mai 1955), « Coma post-hémorragique différé ».

Homme de 54 ans, présentant une cirrhose alcoolique avec gros foie, rate très volumineuse et hémorragies digestives à répétition.

Le 9 décembre : splénectomie.

Le 27 décembre : atteinte modérée des tests hépatiques.

Le 24 janvier : *Hématémèse* qui se répète jusqu'au lendemain.

Le 25 janvier : torpeur progressive.

Le 26 janvier : coma. Pas de nouvelle hémorragie. On fait 20 Gr. de glutamate de Ca en I.V. ; le soir, le malade est sorti du coma.

Le 27 janvier : conscience normale.

Le 29 : 3 jours après l'unique perfusion de glutamate, le malade est de nouveau dans le coma. Deuxième perfusion de 20 Gr. de glutamate de Ca en I.V. Le soir, la lucidité est retrouvée.

Le 30, l'état est satisfaisant. Troisième perfusion de 20 Gr. de glutamate.

Il sort amélioré de l'hôpital le 15 février.

IV) LES INCONVÉNIENTS DU TRAITEMENT :

WALSHE a signalé quelques incidents consistant en bouffées congestives de la face, hypersialorrhée et vomissements, en cas d'injection trop rapide du médicament. Mais ces troubles n'ont pas été régulièrement retrouvés et de toutes façons restent totalement bénins.

En raison du risque possible d'augmentation du syndrome œdémateux et de la surcharge liquidienne par l'emploi du sel sodique de l'acide glutamique, certains auteurs jugent préférable l'utilisation du glutamate de calcium ou de magnésium.

Pour DECOURT le magnésium, tout en retardant peut-être le retour à la conscience par son effet anesthésiant, aurait peut-être une action bénéfique propre, en intervenant dans la glycolyse et dans les phénomènes diastatiques catalysant la décarboxylation de l'acide pyruvique.

V) RÉSULTATS :

— En cas d'hépatites aggravées :

La guérison est obtenue dans l'observation N° 1. Si CALVERT (Obs. N° 2) n'obtient qu'un effet analeptique transitoire, 2 malades de DE GROOTE (Obs. N° 3 et 4) sortent de leur coma après 2 perfusions de 20 Gr. de glutamate et présentent une évolution ultérieure favorable avec *restitutio ad integrum* des fonctions hépatiques.

— En cas de coma hépatique compliquant une cirrhose, les résultats sont différents suivant qu'il s'agit d'un coma hépatique pur ou d'un coma avec cause déclenchante et aggravante: infections, interventions chirurgicales (anastomose porto-cave) et surtout hémorragies digestives abondantes.

1° - Dans la première catégorie si le retour à la conscience peut se voir de façon spectaculaire (Obs. N° 5, 6, 7, 9) il est bien rare de voir l'amélioration se maintenir longtemps. La survie ne dépasse pas 7 jours (Obs. N° 6), un mois (Obs. N° 7) ou au maximum deux mois (Obs. N° 5).

La mort se produit par hémorragies digestives ou par un nouveau coma résistant cette fois à la thérapeutique.

2° - Les malades de la deuxième catégorie peuvent présenter une évolution plus favorable.

La guérison d'une pneumopathie aiguë par les antibiotiques associés au glutamate explique dans une certaine mesure les bons résultats de l'observation N° 15.

Chez 3 sujets WALSHE obtient la guérison de 5 épisodes comateux : Le patient de l'observation N° 11 présente une poussée colitique prodromique sévère avec probablement déséquilibre électrolytique. Celui de l'observation N° 12 a des tests hépatiques assez peu perturbés mais une anastomose porto-cave réalisée quelques jours plus tôt joue vraisemblablement un rôle important dans la genèse de son état, si l'on admet le rôle de l'intoxication ammoniacale d'origine intestinale dans la pathogénie du coma hépatique. Après 3 épisodes régressifs d'inconscience l'amélioration se maintient 8 mois.

Dans l'observation N° 14 le rôle de la résine échangeuse d'ions à l'ammonium paraît également certain et peut expliquer en partie l'évolution favorable du coma.

Intéressants à considérer sont également les cas de comas succédant à des hémorragies digestives :

Après un temps de latence variable de quelques heures à 48 heures (Obs. N° 20) surviennent les troubles nerveux : ils résultent vraisemblablement de la formation et de l'absorption intestinale de composés toxiques (dans l'obs. N° 13, une administration de protéolysat par sonde transforme un état de torpeur en coma irréversible). A cela s'ajoute l'influence des perturbations circulatoires splanchniques et la réduction du débit sanguin hépatique par la déplétion hémorragique, aggravant l'insuffisance glandulaire.

Ces mécanismes pathogéniques pourraient rendre compte du pronostic généralement meilleur de ces comas post-hémorragiques.

La résorption sanguine terminée, le retour à la conscience pourrait se faire, comme cesse le coma artificiel des cirrhotiques lorsqu'on suspend l'administration d'ammonium, à condition que le foie garde une certaine valeur fonctionnelle. Les rémissions obtenues sont généralement plus longues et de meilleure qualité.

TRAITEMENT PAR L'ACIDE GLUTAMIQUE ASSOCIE A LA CORTICOTHERAPIE

Devant les résultats appréciables obtenus par la cortisone et l'acide glutamique, dans les états préterminaux de la grande insuffisance hépatique aiguë ou chronique, de nombreux auteurs ont pensé que l'association de ces thérapeutiques pourrait aboutir, par une action synergique, à de meilleurs résultats immédiats et lointains.

I) LES DOSES :

Elles ne diffèrent pas de celles des différents médicaments employés isolément.

- Pour la cortisone : 100 à 300 Mmg par jour par voie bucale ou I.M.
- Pour l'acide glutamique et le glutamate (de Ca, de Na ou de Mg) 20 à 30 Gr. par jour en injections intraveineuses, jusqu'à la rétrocession du coma ; puis des doses d'entretien variables selon les auteurs, 5 à 20 Gr. quotidiens d'acide glutamique par voie orale, pendant un ou même 2 mois.

II) OBSERVATIONS :

1° - Hépatites aggravées :

Observation N° 1 (DECOURT, in Rev. Lyon de Méd. Février 1955).

Jeune femme de 29 ans, jusque-là en bonne santé, qui présente, à partir du 15 août 1954, un ictère d'apparence banale, du type « catarrhal », sans fièvre, avec décoloration des matières.

Du 7 au 11 septembre, elle présente chaque jour un clocher fébrile précédé d'un frisson, traduisant l'existence d'une angiocholite. L'administration de tifomycine met fin à ces accès.

Le 14 septembre, alors que la fièvre a totalement disparu depuis 3 jours et que les matières se sont partiellement recolorées, apparaît un état confusional qui, en moins de 24 heures, aboutit à un coma complet, entrecoupé de phases d'agitation et de soubresauts musculaires.

Le traitement classique et 100 Mmg de cortisone par jour ne font que maintenir les choses en état.

Le 17 septembre, coma profond avec abolition des réflexes tendineux et signe de Babinski bilatéral.

On fait alors 20 Gr. de glutamate de Mg en I.V.

La cortisone est réduite à 50 Mmg par jour.

Moins de 12 heures plus tard, le coma est en régression nette.

A la trente-sixième heure, on ne note qu'une légère obnubilation.

Le troisième jour, la conscience est parfaite, la malade s'alimente.

Le 22 septembre, les urines deviennent abondantes, les selles se recolorent. On réduit à 10 Gr. la dose de glutamate de Mg tout en continuant la cortisone.

Tout traitement est supprimé le 26, et la guérison complète est finalement obtenue.

Les tests hépatiques sont encore légèrement perturbés.

Observation N° 2 (CORCOS, in Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, N° 17 et 18, juin 1955).

Femme enceinte, présentant un subictère depuis 1 mois.

Aggravation en 5 jours, au bout desquels, le 25 novembre, elle accouche prématurément, au huitième mois, d'un enfant qui meurt 1/2 heure plus tard. La malade est obnubilée et très agitée. Elle entre dans le service le 28 novembre 1954.

Elle reçoit alors 100 Mmg de cortisone.

Le 29 novembre, même état de torpeur et d'agitation. Administration de 3 Gr. de glutamate de Ca en I.V. et de 100 Mmg de cortisone en I.M.

Le 30 novembre, l'agitation a disparu ; quoiqu'encore obnubilée, elle est plus présente. Même thérapeutique.

Le 1^{er} décembre, importante amélioration de l'état général, la malade s'alimente.

50 Mmg de cortisone en I.M.

1 Gr. de glutamate de Ca en I.V.

Le 3 décembre, la malade est assise dans son lit, plus du tout obnubilée. Arrêt de tout traitement.

La malade quitte le service guérie le 10 décembre 1954.

Observation N° 3 (CORCOS, in Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, N° 17 et 18, juin 1955).

Malade de 50 ans, hypertendue.

Le 4 novembre 1954, ictère banal, non fébrile.

Le 17, aggravation brutale : coma, délire, mouvements désordonnés, soubresauts musculaires. Tests hépatiques altérés.

Traitement classique + 300 Mmg de cortisone I.M. et 30 Gr. de glutamate de Na *per os*.

Le 18, le coma reste aussi profond ;

— On fait 200 Mmg de cortisone

4 Gr. de glutamate de Ca en I.V. et 10 Gr. de glutamate de Na
per os,

2 ampoules d'auréomycine en I.V.

Le 20, la température monte à 40°, la respiration est stertoreuse, la malade meurt dans la soirée.

Observation N° 4 (CORCOS, in Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, N° 17 et 18 juin 1955).

Jeune homme de 15 ans, vu le 16 janvier 1955, à 13 heures, en plein coma hépatique, sans qu'on ait de renseignements à son sujet.

Les tests hépatiques sont très perturbés.

On fait immédiatement 2 Gr de glutamate de Ca en I.V. et 100 Mmg de cortisone en I.M.

Puis, toutes les 3 heures, 0,5 Gr. de glutamate de Ca en I.V.

Le soir, à nouveau, 100 Mmg de cortisone.

A 9 heures du soir vomito negro et mort à 5 heures du matin, le jour suivant.

2) Hépatites chroniques et cirrhoses.

A) Comas hépatiques purs :

Observation N° 5 (Dr VACHONJ, 3.236.

H... D., 47 ans. Premier séjour de janvier à avril 1955 pour cirrhose éthylique avec diabète léger (petite glycosurie, glycémie à 1,72 Gr. pour mille) équilibré avec 20 Unités d'insuline.

Le 16 juin 1955, le malade entre à nouveau pour un ictère datant de 3 semaines, à début fébrile.

Les tests de floculation sont perturbés, la prothrombine est à 25 %. Le
sérine
rapport ——— à 0,70. La glycémie est à 0,88 Gr. pour mille sans
globuline
insuline.

Malgré un traitement cortisonique : 150 Mmg pendant 7 jours, puis 100 Mmg pendant 3 jours, l'état du malade s'aggrave : il devient somnolent.

Et, le 1^{er} juillet, survient une accentuation de la prostration, de petites trémulations musculaires sont bien visibles aux mains ; les réflexes sont vifs. Babinski gauche. Le poulx est tendu avec une légère montée tensionnelle.

Le 3 juillet 1955, le malade est subcomateux avec des secousses musculaires des extrémités. Il reçoit :

150 Mmg de Cortisone en I.M.,

10 Gr. de Glutamate de Ca en I.V.

Malgré ce traitement, il est emmené le lendemain, en très mauvaise condition, par sa famille.

Il a reçu en tout :

1.500 Mmg de Cortisone,

10 Gr. de Glutamate.

Observation N° 6 (Dr VACHON), 3.453.

L... Marguerite, 55 ans. Elle entre dans le service le 22 mai 1955 pour une cirrhose éthylique.

Depuis quelque temps, apparition d'un ictère apyrétique.

Mauvais état général, diarrhée, oligurie, syndrome hémorragique (épistaxis, métrorragies), ascite abondante.

Les tests de floculation sont perturbés ; prothrombine : 40 %.

sérine

Rapport ————— à 0,35. Urée : 0,30 Gr. pour mille.

globuline

Les polypeptides sanguins sont à 33 Mmg pour mille.

La malade est alors mise en traitement habituel des cirrhoses.

L'état reste stationnaire jusqu'à fin juin.

Puis, sans cause déclenchante, la malade sombre, le 1^{er} juillet, dans un coma complet. Les polypeptides sanguins sont à 52 Mmg pour mille, l'urée à 1,40 Gr. pour mille. Elle reçoit alors le traitement suivant :

Le 1^{er} juillet :

20 Gr. de glutamate de Mg en I.V.,

300 Mmg de cortisone en I.M.

Le soir, après la perfusion, la malade, qui était dans un état d'inconscience totale, reprend légèrement connaissance et répond aux questions.

Le 2 juillet, même thérapeutique et même amélioration transitoire.

Du 3 au 8 juillet, la malade reste, malgré les perfusions de glutamate (10 à 15 Gr. par jour) et la cortisone (300 Mmg par jour) en I.M., dans un coma complet. L'ictère fonce peu à peu.

Le 5 juillet, les polypeptides sont à 80 Mmg pour mille ; l'urée à 2,1 Gr. pour mille.

Le 8 juillet au soir, la malade, hyperthermique depuis 2 jours, meurt. Elle a reçu en 7 jours : 90 Gr. de glutamate de Mg en I.V. et 2.100 Mmg de cortisone en I.M.

Observation N° 7 (Dr VACHON).

Gou... Antoine, 38 ans. Ethylique avec dénutrition importante et érythème pallagroïde aux deux mains. Il entre le 6 juin 1955. Depuis un mois, dyspnée, toux, point de côté droit ; à l'examen : épanchement pleural droit qu'on pense bacillaire.

Depuis 10 jours, apparition d'ascite, d'œdèmes, d'oligurie.

Les tests hépatiques sont perturbés. La prothrombine est à 28 %. Les

sérine

protéines totales à 58 Gr. pour mille avec un rapport ————— à 0,56.

globuline

Le malade est mis au traitement des cirrhoses. Il reçoit, en outre, de la streptomycine en I.M. et de l'isoniazide *per os*, et, du 16 au 21, juin : 2 Gr. de glutamate de Mg par jour par voie orale.

Du 16 juin au 5 juillet : 150 Mmg de cortisone par jour.

Le 20 juillet, le malade reste fébrile et se cachectise, l'importance de la pleurésie peut en partie expliquer les choses, mais il semble bien que l'état d'insuffisance hépatique s'accroisse :

Langue carminée, prostration, troubles psychiques avec obnubilation.

Les polypeptides sont à 20 Mmg pour mille.

Le malade reçoit alors en 13 jours : 60 Gr. de glutamate en I.V.

L'état de conscience s'est bien amélioré ; du point de vue cirrhose, il est complètement asséché. Mais il est cachectique avec une fièvre oscillante entre 38° et 39° et si la pleurésie droite s'est pratiquement tarie, par contre est apparu un granité bilatéral de miliaire bacillaire.

On continue la streptomycine en I.M. et l'isoniazide *per os* et on leur ajoute une perfusion de P.A.S. (+ 1 ampoule d'isoniazide) tous les deux jours.

Au bout d'un mois, l'état du malade s'est transformé : les signes pulmonaires ont disparu. L'ascite reste asséchée. Il n'y a pas de troubles psychiques.

Les tests hépatiques s'améliorent.

Observation N° 8 (CAUCHIE, in Act. Gastr. Belg., 1955, 18, p. 32).

Femme âgée de 65 ans, admise le 17 janvier 1954 pour cirrhose pigmentaire. Vers le début du mois de février, l'état général s'aggrave ; accentuation de l'ictère, diminution de l'appétit, obnubilation. Et, enfin, le 19 février, coma vigile.

Les tests hépatiques sont très altérés.

On institue la thérapeutique suivante :

— Glutamate de Na en I.V. = 16 Gr. par jour pendant 10 jours et sous couvert d'antibiotiques : cortisone 1.100 Mmg en 10 jours.

Sous l'influence de ce traitement, l'état de la malade s'améliore rapidement. Elle reprend conscience et s'alimente aisément.

Malheureusement, il n'y a guère d'amélioration des tests de laboratoire. De plus, on note une légère augmentation de l'ascite.

L'amélioration clinique obtenue persiste pendant un mois.

Ensuite, l'état général décline et la malade décède le 16 juin 1954.

Observation N° 9 (CAUCHIE, in Act. Gastr. Belg., 1955, 18, p. 32).

Homme de 42 ans, qui, entre le 10 février 1954 pour une cirrhose de Laënnec. Aggravation rapide de l'état général : obnubilation, torpeur. Le 15 février : coma.

On institue le traitement suivant :

— Acide glutamique *per os* : 16 Gr. par jour pendant 7 jours et sous couvert d'antibiotiques : Cortisone = 800 Mmg en 7 jours.

Au deuxième jour du traitement : amélioration de la conscience, mais, trois jours plus tard, le malade retombe dans le coma et décède le septième jour.

Observation N° 10 (CAUCHIE, in Act. Gastr. Belg., 1955, 18, p. 32).

Homme de 57 ans, porteur d'une cirrhose éthylique, entre le 9 février 1954 en état de coma profond, avec un ictère net.

Le 10 février, on institue le traitement suivant :

Plasma + glutamate de Na en I.V. = 16 Gr. par jour. Cortisone 2.150 Mmg en 23 jours.

2 jours après le début de cette thérapeutique, nette amélioration de la conscience, le malade sort de son coma et répond aux questions, mais, après l'arrêt du plasma et de la cortisone, on assiste à une diminution progressive de la conscience, l'état général baisse, l'ascite et les œdèmes augmentent et le malade décède 35 jours après l'arrêt du traitement à la cortisone.

Observation N° 11 (CACHERA, in Sem. Hôp. Paris, 2 mai 1955).

Homme de 52 ans, porteur d'une cirrhose alcoolique hypertrophique, ayant donné lieu à une poussée d'ascite en juillet 1953.

Intoxication éthylique reprise depuis plusieurs mois.

Le 24 décembre : surcroît d'absorption d'alcool.

Le 29 décembre : vomissements bilieux.

Tests hépatiques moyennement altérés.

Le 30 décembre : à 18 heures = somnolence,

à 20 heures = coma entrecoupé de phases d'agitation,

à 23 heures = 20 Gr. de glutamate de Na en I.V.

Le 31 décembre : l'état est inchangé.

On fait 20 Gr. de glutamate de Ca en I.V. entre 12 et 17 heures,

à 18 heures : coma très profond, incontinence, stertor, température, à 39°6,

à 20 heures : 400 Mmg de cortisone en I.M.

Le 1^{er} janvier, à 8 heures : 400 Mmg de cortisone en I.M.

Retour partiel à la conscience dans la matinée.

Troisième perfusion de glutamate de Ca (25 Gr.).

Dans la soirée, l'état du malade est satisfaisant, il parle, répond aux questions.

Le 2 janvier : la conscience est normale :

Cortisone = 400 Mmg en I.M.

Glutamate de Ca = 12,5 Gr. en I.V.

A partir de cette date amélioration de plus en plus nette bien qu'une poussée ictéro-ascitique continue à évoluer jusqu'à la fin janvier, puis régresse complètement.

En mars, le malade reprend une vie normale.

Observation N° 12 (CACHERA, in Sem. Hôp. Paris, 2 mai 1955).

Femme de 42 ans, présentant une hépatite alcoolique connue depuis 1951, sans ascite.

Le 1^{er} mars 1954, elle est reçue avec un ictère franc datant de 11 jours. La température est entre 39° et 40°. Tuberculose miliaire des poumons. L.C.R. normal.

Traitement = streptomycine I.M., P.A.S.

Du 2 au 7 mars : somnolence, torpeur progressive.

Le 8 mars : coma complet.

Le 9 mars : coma plus profond ; on fait 20 Gr. de glutamate de Na I.V.

Le 10 mars : coma aussi profond ; respiration de Kussmaul :

40 Gr. de glutamate de Na en 2 perfusions,

200 Mmg de cortisone en I.M.

Chaque perfusion de glutamate est suivie d'une légère amélioration de la conscience.

Le 11 mars : coma encore profond.

40 Gr. de glutamate de Na en 2 perfusions.

Après la deuxième, amélioration franche.

Le 12 mars : le matin, la conscience et la parole sont normales.

Du 12 au 23 mars : 40 Gr. de glutamate de Na par jour et 200 Mmg de cortisone en I.M. par jour :

La malade demeure consciente, boit et s'alimente, mais l'ictère augmente, des œdèmes abondants apparaissent.

Le 23 mars : agitation, torpeur, coma, alors que le traitement par le glutamate est interrompu.

Le 24 mars = mort dans le coma.

Observation N° 13 (CACHERA, in Sem. Hôp. Paris, 2 mai 1955).

Femme de 52 ans, présentant une cirrhose alcoolique ascitique dont l'ascite s'est résorbée après 7 mois de traitement.

Le 14 mars 1955 : coma profond depuis 3 jours.

On fait : 40 Gr. de glutamate de Na en 2 perfusions I.V. et 200 Mmg de cortisone en I.M.

Aucune amélioration. Mort le lendemain en hyperthermie.

B) « Comas post-hémorragiques différés » (CACHERA).

Observation N° 14 (Dr VACHON).

Fr... J., femme de 59 ans. Cirrhose éthylique datant de 6 ans.

En 1950, ascite importante améliorée par les ponctions et le régime hypéroprotidique. En 1952, hématomèse. En 1953, nouvelle hématomèse.

Elle entre dans le service le 19 septembre 1955, pour une poussée ictéro-ascitique, sans qu'il y ait de signes cliniques nets d'insuffisance hépatique (appétit conservé, langue normale).

Les tests hépatiques sont perturbés ; la prothrombine est à 25 %. Le sérum rapport ——— est à 0,30 ; polypeptides sanguins : 40 Mmg pour mille globuline

Du 26 septembre au 4 octobre, la malade reçoit 4 Gr. par jour de chlorure d'ammonium.

A partir du 6 octobre, la malade présente des hémorragies intestinales, malgré la remontée de la prothrombine à 85 %.

Aggravation de la scène clinique.

Et le 11 octobre, la malade est dans un état subcomateux, ne s'alimente plus, répond très difficilement aux questions. Ce tableau succède à une scène d'agitation pour laquelle on a donné une petite dose de Largactil.

Les polypeptides sanguins sont à 55 Mmg pour mille.

Le 11 : transfusion de 300 Cc.

100 Mmg de cortisone en I.M.

Pas d'amélioration. Clocher fébrile à 40°.

Le 12 :

250 Cc de sang,

150 Mmg de cortisone en I.M.,

2 ampoules de glutamate de Ca en I.V.

Décès le 13 octobre 1955.

Observation N° 15 (ALEXANDER, in Gastro Enterology, 26 juin 1954).

Malade présentant un syndrome de Banti, déjà hospitalisé en septembre 1952 pour une hémorragie gastro-intestinale.

Il est admis à nouveau le 26 juillet 1953. La veille, excès éthyliques. Le matin de l'admission, à 3 reprises, hématomèses abondantes et un melaena ; ictère.

La rate est palpable à l'ombilic, mais le bord inférieur du foie n'est pas perçu.

Les tests hépatiques sont peu altérés : Mac Lagan ± 4 ; Hanger —. Rétention de la B.S.P. au bout de 45 minutes = 40 %.

Il continue à présenter des hématomèses après l'admission et reçoit 2 litres de sang en 24 heures.

Le 28 juillet, il est trouvé dans un coma profond.

On fait : 23 Gr. de glutamate de Na en I.V. et 100 Mmg d'A.C.T.H. en I.V.

Le 29 juillet, le coma persiste. Respiration de Cheyne-Stokes. 3 crises convulsives de type jacksonien. Pas de nouvelle hémorragie :

— 100 Mmg d'A.C.T.H. en I.V.

Le 30 juillet : nette amélioration.

Le 31 juillet : respiration normale. Il ouvre les yeux à l'appel de son nom.

Le 1^{er} août 1953 : conscience normale, il s'alimente.

Peu de temps après, une ascite apparaît et la paracentèse retire 900 Cm³ de liquide jaune-verdâtre.

Le 10 octobre, l'amélioration se maintient.

III) LES DANGERS DU TRAITEMENT :

Comme nous l'avons déjà vu le glutamate, même à doses fortes (60 Gr par 24 heures) ne paraît présenter d'autre danger qu'une surcharge hydrique possible, lorsqu'il est employé sous forme sodique. Il est exempt de toxicité.

Les risques de la cortisone sont bien connus :

Dans l'observation N° 7, la dissémination miliaire a été probablement favorisée par l'hormonothérapie.

Dans l'observation N° 12, cependant, CACHERA n'hésite pas à utiliser la cortisone (200 Mmg par jour), sous couvert d'antibiotiques, malgré une miliaire bacillaire contemporaine.

Dans l'observation N° 15 ALEXANDER emploie, sans ennui, l'A.C.T.H. en dépit d'hémorragies digestives.

IV) LES RÉSULTATS :

— En cas d'hépatites aggravées :

Dans l'observation N° 1, il semble que le rôle le plus important revienne au glutamate, la malade étant déjà, avant son emploi, depuis 3 jours au traitement cortisonique sans amélioration nette.

L'effet thérapeutique dans l'observation N° 2 ne semble pas probant à CORCOS car cet auteur a publié par ailleurs 4 cas de guérison spontanée d'ictère grave chez des femmes enceintes, après l'expulsion du fœtus.

— En cas de cirrhoses :

Lorsqu'il s'agit de coma hépatique pur, l'évolution est bien souvent fatale malgré la thérapeutique et si le coma peut être assez facilement dissipé, il ne s'agit généralement que d'un bref sursis : un mois dans l'observation N° 8, 35 jours avant la déchéance irrémédiable de l'état général dans l'observation N° 10. Le malade de l'observation N° 11, conservant une fonction hépatique satisfaisante, guérit cependant définitivement.

Par contre le malade de l'observation N° 15, présentant un « coma post-hémorragique différé » au cours d'une affection Bantienne, avec des tests encore corrects, sort assez facilement de son coma, et peut reprendre une activité normale.

CONCLUSIONS THERAPEUTIQUES

L'étude des observations précédentes autorise à dire que le pronostic du coma hépatique n'est plus, comme autrefois, rigoureusement fatal.

La thérapeutique classique reste une base obligatoire, nécessaire pour maintenir les équilibres biologiques, particulièrement labiles chez ces malades.

Les médicaments d'emploi récent, cortisone, et acide glutamique surtout, ont une valeur indéniable, mais le premier nécessite une surveillance stricte, des risques non négligeables étant souvent la rançon de son efficacité.

— La guérison de certaines hépatites aggravées est actuellement possible, et les résultats paraissent alors habituellement complets et définitifs. Le traitement permet aux malades de franchir le cap des accidents mortels, la régénération hépatique ultérieure conditionnant la survie.

— Si l'on peut faire sortir du coma confirmé, parfois de façon extrêmement rapide et spectaculaire, certains cirrhotiques, le sursis est généralement bref et n'excède pas quelques semaines. La mort survient alors : dans un nouveau coma irréductible ; à la suite d'hémorragies profuses ou d'une déchéance progressive de l'état général.

Les meilleurs résultats sont obtenus lorsque peuvent être corrigés les effets d'une cause déclenchante ou aggravante (déséquilibres métaboliques et hydroélectrolytiques, hémorragies gastro-intestinales, et pour certains auteurs troubles de l'ammoniémie).

CONCLUSIONS

I) La symptomatologie du coma hépatique est bien codifiée et les travaux modernes ne l'ont que peu modifiée.

L'importance des causes déclenchantes a été soulignée, particulièrement en ce qui concerne les hémorragies gastro-intestinales et l'apport digestif d'autres produits alimentaires ou médicamenteux, générateurs d'ammoniaque.

II) La pathogénie du coma est encore mal élucidée.

Elle n'est certainement pas univoque.

Si l'atteinte profonde d'un ou de plusieurs composants plasmatiques paraît être quelquefois responsable (hypokaliémie, hyponatrémie, etc...), dans bien des cas les constituants du sang sont à des taux subnormaux et il est bien difficile de savoir si les troubles sont cause ou témoin du coma.

III) Les travaux modernes s'attachent à l'étude de l'ammoniaque plasmatique et font intervenir son élévation comme élément pathogénique essentiel du coma.

Si ce fait est encore controversé, il apporte néanmoins d'intéressantes possibilités thérapeutiques.

IV) En effet, si les traitements classiques sont bien décevants, depuis quelques années les antibiotiques, la cortisone et les sels de l'acide glutamique ont permis des guérisons :

— 1°) parfois spectaculaires et définitives en cas d'hépatites aggravées ;

- 2^e) bien fragiles et temporaires lors des comas des cirrhotiques ; les résultats les plus favorables s'observant en présence d'une cause déclenchante (déséquilibre électrolytique, absorption de produits ammoniacaux, et surtout, hémorragies gastro-intestinales).

Le Doyen,
H. HERMANN.

Le Président de la Thèse,
LEVRAT.

Vu et permis d'imprimer :
Lyon, le 24 Novembre 1955.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,
André ALLIX.

BIBLIOGRAPHIE

- ADAMS (R.-D.) et FOLEY (J.-M.). — Neurological changes in more common types of severe liver disease. *Tr. Am. Neurol. Ass.*, 1949, 74, p. 217-219.
- ADAMS (R.-D.) et FOLEY (J.-M.). — The neurological disorders associated with liver disease. *A. Res. Nerv. and Ment. Dis. Proc.* (1952), 1953, 32, p. 198.
- ALEXANDER (J.-W.) et PORTER (C.-E.). — Le traitement d'un malade en état de coma hépatique par le glutamate de sodium intra-veineux. *Gastro-Enterology*, 1954, 26 (6), p. 926-929.
- AMATUZIO (D.-S.) et NESBITT (S.). — A Study of pyruvic acid in the blood and spinal fluid of patients with liver disease with and without hepatic coma. *J. Clin. Invest.*, 1950, 29, p. 1486.
- ARTMAN (E.-L.) et WISE (R.-A.). — Hypokalemia in liver cell failure. *Am. J. Med.*, 1953, 15, p. 459.
- ATERMAN (R.) et AHMAD (N.-D.). — Cortisone and liver function. *Lancet*, 1953, 264, p. 71.
- BALO (J.) et KORPASSY (B.). — The encephalitis of dogs with Eck fistula fed on meat. *A.M.A. Arch. Path.*, 1932, 13, p. 80.
- BASTENIE (P.-A.). — Cortisone et foie. *Acta Gastroenter. Belg.*, 1955, 18 (1).
- BESSMANN (S.-P.), et BESSMANN (A.-N.). — The cerebral and peripheral uptake of ammonia in liver disease with an hypothesis for the mechanism of hepatic coma. *J. Clin. Invest.*, 1955, 34, p. 622-628.
- BESSMANN (S.-P.), FAZEKAS (J.-F.) et BESSMANN (A.-N.). — Uptake of ammonia by the brain in hepatic coma. *Proc. Soc. Exp. Biol. N. Y.*, 54, 85, p. 66-67.
- BOLLMAN (J.-L.) et MANN (F.-C.). — The effect of removal of the liver on the formation of ammonia. *Am. J. Physiol.*, 1950, 92, u. 92.
- BONGIOVANNI (A.-M.), BLONDHEIM (S.-H.), EISENMENGER (W.-J.) et KUNKH (W.-J.). — Effects of ACTH in patients with liver disease. *J. Clin. Invest.*, 1950, 28, p. 798.

- BOULANGER (P.). — Acide glutamique et métabolisme cérébral. *Exp. ann. de Bioch. Méd.* Treizième série, p. 119-143.
- BUTT (H.-R.). — The clinical and biochemical features of hepatic insufficiency. Panel Discussion. *Gastroenterology*, 1953, 25 (4), p. 471-486.
- CACHERA (R.) et DARNIS (F.). — Effets de la cortisone dans les cirrhoses alcooliques du foie. *Sem. Hôp. Paris*, 1952 (6 avril), p. 1085.
- CACHERA (R.). — Le coma hépatique. Sa physiopathologie. Son traitement par l'acide glutamique. *Sem. Hôp. Paris*, 1955, p. 1542-1552.
- CACHIN (M.), BLASS (M.) et DURLACH (J.). — L'aminocacidémie des cirrhoses. *Bull. Assoc. Etudes Physiopath.*, 1936, 22, p. 658-673.
- CACHIN (M.), ROUX (P.) et ESCARAVAGE (M.). Le coma hépatique. *Concours Médical*, 1954, 47, p. 4305-4312.
- CACHIN (M.), PERGOLA (F.) et ESCARAVAGE (M.). — Sur le traitement du coma hépatique par l'acide glutamique. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1954, 70, p. 910-912.
- CALVERT (R.-J.), SMITH (E.) et WERREN (J.-P.). — The biochemistry and management of hepatic coma. A. Review and case report. *Gastroenterology*, 1954, 26 (4), p. 650-657.
- CAMBIER (J.). — Le coma hépatique. *La Presse Médicale*, 1954 (6 octobre), p. 1352-1355.
- CAMELIN (A.), ROUMAGNAC (H.), ACCOYER (P.), VAILHE (J.), FAVIER (M.) et DUVERNE (R.). — Intérêt clinique de l'étude des dystonies plasmatiques. *Lyon Médical*, 1952, 187 (45 et 46).
- CARFAGNO (S.-C.), DE HORATIUS (R.-F.), THOMPSON (C.-M.) et SCHWARTZ (H.-P.). — Hepatic Coma. A clinical, laboratory and pathological study. *N. England J. M.*, 1953, 249 (8), p. 303-309.
- CAROLI (J.) et PEQUIGNOT (G.). — Etat actuel du traitement des ascites cirrhotiques. *Rev. Méd. Chir. Mal. du foie*, 1954, XXIX (3), p. 5-52.
- CATTAN (R.), CARASSO (R.) et LIBESKIND (M.). — Tentatives de traitement par la cortisone des cirrhoses post-ictériques. *Sem. Hôp. Paris*, 1954, 30, p. 258-264.
- CAUCHIE (Ch.). — Cortisone et foie. Observations cliniques. *Acta Gastro. Belg.*, 1955, 18 (1), p. 32-38.
- CHABROL (E.) et SALLET (J.). — Le pronostic lointain des cirrhoses du foie. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1936 (16 octobre), p. 1.311-1.316.
- CHATFIELD (R.-F.) et TETLOW (C.). — *Lancet*, 1953, 1 (264), p. 1.201.

- COLBERT (J.-W.), HOLLAND (J.-A.), HEISSLER (I.) et KNOWLTON (M.). — The use of A.C.T.H. in acute viral hepatitis: *N. Engl. J. Med.*, 1951, 245, p. 172.
- CONWAY (E.-J.). — Apparatus for the microdetermination of certain volatile substances. IV: The blood ammonia with observations on normal human blood. *Biochem. J.*, 1935, 29, p. 2.755.
- CONWAY (E.-J.) et COOKE (R.). — Blood ammonia. *Biochem. J.*, 1939, 33, p. 457.
- CONWAY (E.-J.). — Microdiffusion analysis and volumetric error. *London Crosby, Lockwood and Son, édit.*, 1950.
- CORCOS (A.), STA'MRAD (A.) et CORCOS-ZARKA (S.). — Sur 3 cas d'ictère grave traités par cortisone et glutamate de sodium. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1955, N^{os} 17 et 18.
- CORCOS (A.). — Ictère grave et grossesse (à propos de 8 cas). *La Presse Médicale*, 1954 (10 avril), p. 544.
- DECOURT (J.), BERTRAND (I.), GUILLAUMIN (Ch.-O.), GRUNER (J.) et L'HENORET (J.). — Le coma hépatique (étude physiopathologique). *Annales de Méd.*, 1946, 47, p. 128-151.
- DECOURT (J.), MORNET (J.), FERANDOU (J.) et JERZAGUET (R.). — Guérison d'un coma hépatique. Action décisive du glutamate de magnésium. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*. Séance du 8 octobre 1954.
- DECOURT (J.). — Le coma hépatique. *Rev. Lyon. de Méd.*, 1955, 4, p. 107-118.
- DE GROOTE (J.) et VANDENBROUCKE (J.). — Considérations sur la biochimie du coma hépatique. Applications thérapeutiques. *Acta Gastro. Belg.*, 1955, 18 (3), p. 209-223.
- DENT (C.-E.) et WALSHE (J.-M.). — Amino acid pattern in hepatic coma. *Ciba foundation symposium*, 1951, p. 22.
- DESNEUX (J.-J.). — Biologie du coma hépatique. *Acta. Gastr. Belg.*, 1955, 18, p. 40-49.
- DINSIS (K.-Z.) et HASTINGS (A.-B.). — The effect of antibiotics on urea breakdown in mice. *Proc. Nat. Acad. Sc.*, 1953, 39, p. 571.
- DOMINGUEZ RODINOE, DOMINGUEZ (D.), et ADAME (E.). — Coma hepatico y A.C.T.H. *Rev. Clin. Espan.*, 1953, 50, p. 53-56.
- DUCCI (H.) et KATZ (R.). — Cortisone, A.C.T.H. and antibiotics in fulminant hepatitis. *Gastroenterology*, 1952, 21 (3), p. 357-374.
- EVANS (A.-S.), SPRING (H.) et NELSON (R.-S.). — Adrenal hormon therapy in viral hepatitis III. The effect of A.C.T.H. and Cortisone in severe and fulminant cases. *Ann. Int. Med.*, 1953, 38, p. 1.148.

- FARQUHAR (J.-D.), STOKES (J.) Jr., COLEMAN (M.), WHITLOCK (M.) Jr., BLUEMLE (L.), Jr. et GAMBESCIA (J.-M.). — Studies on the use of aureomycin in hepatic disease III. A note on aureomycin therapy in hepatic coma. *Am. J. of Med. Sc.*, 1950, 220 (2), p. 166-172.
- FAUVERT (R.). — Insuffisance hépatique. *Encycl. Méd. Chir.*, p. 7.012.
- PIESSINGER (N.), MICHAUX (L.) et HERBAIN (M.). — Les troubles nerveux de la grande insuffisance hépatique. Essai clinique et pathogénique. Méningites toxiques et polypeptidorachie. *Revue de Médecine*, 1930, 47, p. 819-842.
- PIESSINGER (N.). — La méningite polypeptidotoxique des cirrhoses. *Syndromes et Maladies*. Masson et Cie, 1942.
- FLOCK (E.-V.), BLOCK (M.-A.), GRINDLAY (J.-M.), MANN (F.-C.) et BOLL-MANN (J.-L.). — Changes in free aminoacids of brain and muscles after total hepatectomy. *Journ. of Biol. Chim.*, 1953, 200, p. 529.
- FOLEY (J.-M.), WATSON (C.-W.) et ADAMS (R.-D.). — Significance of electroencephalographic changes in hepatic coma. *Trans. Am. Neurol. Assoc.*, 1950, 75, p. 161-165.
- FOLIN (O.) et DENIS (W.). — The origin and significance of ammonia in the portal blood. *J. Biol. Chem.*, 1912, 11, p. 161.
- FOULK (W.-T.), BUTT (H.-R.), STAUFFER (M.-H.), BAGGENSTOSS (A.-M.) et GROSS (J.-B.). — Hepatic coma : a clinical and pathologic study. *Gastroenterology*, 1955, 29, p. 171.
- FRANÇOIS (A.-C.) et MICHEL (M.). — Action de la pénicilline et de l'aureomycine sur les propriétés désaminantes de la flore intestinale du porc. *C. R. séances Acad. des Sciences*, 1955, 1, p. 124-126.
- FRERICHS (F.-T.). — Traité pratique des maladies du foie. *Baillière*, édit., Paris, 1877.
- GABUZDA (G.) Jr., PHILIPS (G.-B.) et DAVIDSON (C.-S.). — Reversible toxic manifestations in patients with cirrhosis of the liver given cation exchange resins. *New. Engl. J. Med.*, 1952, 246, p. 124-130.
- GAUSTAD (V.). — Transient hepatargy. *Acta Med. Scandin.*, 1949, 135, p. 354-363.
- GIGES (B.), DEIN (H.-L.), SBOROV (V.-M.), SELIGSON (D.) et HOWARD (J.-M.). — Experimental hepatic coma. *Surg. Gyn. Obst.*, 1953, 97, p. 763.
- GOLDBLOOM (R.-S.), STEIGMANN (F.). — Aureomycin therapy in hepatic insufficiency. *Gastroenterology*, 1951, 18, p. 93-99.

- GYORGY (P.) et BLUEMLE (L.-W.). — The treatment of chronic inflammatory disease with A.C.T.H. and Cortisone. *Proc. 2nd Clin. A.C.T.H. Conf. J.-F. Motte*, édit. (Philadelphie), 1950, p. 396.
- GYORGY (P.), STOKES (J.), GOLDBLATT (H.) et POPPER (H.). — Antimicrobial agents in the prevention of dietary hepatic injury (necrosis, cirrhosis) in rats. *J. Exp. Med.*, 1951, 93, p. 513.
- GYORGY (P.), STOKES (J.), SMITH (W.-H.) et GOLDBLATT (H.). — The effect of aureomycin on experimental dietary hepatic necrosis. *Am. J. Med. Sc.*, 1950, 220 (2), p. 6-11.
- HALSTED (J.-A.) et FAINER (D.-C.). — Clinical aspects of cirrhosis : Observations of hemorrhage and hepatic coma. *Am. J. Gastroenterol.*, 1954, 21, p. 18-26.
- HEILIG (R.) et SHARMA (R.-K.). — Aureomycin and terramycin in infective hepatitis and hepatic coma. *J. Ind. M. Ass.*, 1953, 22, p. 481-485.
- Hepatic coma. *Lancet*, 1952, 1 (17), p. 862-863.
- Hepatic coma. *Am. Practitioner*, 1953, 4, p. 213-215.
- HIMSWORTH (H.-P.). — Lectures on the liver and its diseases. *Harvard University Press*, Cambridge (Mass.), 1948.
- HOLEY (H.-L.) et MAC LESTER (J.-S.). — Syndrome de dechloruration associé à une cirrhose décomposée du foie. *J. A. M. A.*, 1951, 145, p. 392.
- JEUNE (M.), CHARRAT (A.) et LOAEC (Y.). — Ictère grave. Traitement par la cortisone. Guérison. *Pédiatrie*, 1955, 10 (2), p. 198-200.
- KARL (M.-M.), HOWELL (R.-A.), HUTCHINSON (J.-M.) et CATANZARO (F.-J.). — Liver coma with particular reference to management. *A. M. A. Arch. Int. M.*, 1953, 91, p. 159-176.
- KIRK (E.). — Amino acid and ammonia metabolism in liver disease. *Acta. Med. Scand.*, 1936 (Supplément), 77, p. 1.
- KREBS (H.-A.). — Metabolism of amino acids ; synthesis of glutamine from glutamic acid and ammonia, and enzymatic hydrolysis of glutamine in animal tissues. *Biochem. J.*, 1935, 29, p. 1.951.
- KREBS (H.-A.). — Urea synthesis. Chapitre 67, in *The Enzymes*. N. Y. Acad. Press Inc., 1952, vol. 2.
- LAAKE (H.). — Recherches électroencéphalographiques dans les cirrhoses hépatiques avec coma transitoire. *Acta Med. Scand.*, 1954 (fasc. 6), p. 435-439.
- LANGERON (L.), CROCCOL (L.), DESWARTE (D.) et HODEZ (J.-P.). — Cirrhose de Mossé Marchand Mallory. Constatations biologiques dans le coma hépatique. A propos de 2 observations. *J. Sc. Méd. Lille*, 1954, 72, p. 245-252.

- LANGERON (L.). — Hépatite aiguë à forme d'ictère grave traitée avec succès par A.C.T.H. et Cortisone. *J. Sc. Méd. Lille*, 1954, 72 (N° 6).
- LANGERON (L.), NOLF (V.), MICHAUX (P.), LIEFOOGHE (J.), ROHART (J.) et POLAERT (J.). — Quinze mois d'expérience de la cortisone. Constatations cliniques. *J. Sc. Méd. Lille*, 1952, 70, p. 479.
- LATNER (A.-L.). — Regime for treatment of severe and acute liver diseases. *Brit. Med. J.*, 1953, 2, p. 748.
- LEBON (L.) et GELIN (G.). — La place de l'A.C.T.H. et de la cortisone dans le traitement des hépatites prolongées et des cirrhoses. *Ann. de Méd.*, 1954, 55, p. 421-466.
- LOEPER (M.). — *Les hépatites*. Masson, édit., Paris, 1937.
- LOFTUS (L.-R.), HUIZENGA (K.-A.), STAUFFER (M.-H.), ROME (H.-P.) et CAIN (J.-C.). — Ictère provoqué par la chlorpromazine. *J. A. M. A.*, 1955, 157, p. 1.271-1.360.
- MAC DERMOTT (W.) et ADAMS (R.-D.). — Episodic stupor associated with an Eck fistula in the human with particular reference to the metabolism of ammonia. *J. Clin. Invest.*, 1954, 33, p. 1-9.
- MAC DERMOTT (W.), ADAMS (R.-D.) et RIDDELL (A.-G.). — Le métabolisme de l'ammoniaque chez l'homme. *Ann. of. Surg.*, 1954, 140, p. 539-556.
- MAC NEILE et SALOMON (C.). — Aureomycin in acute fulminating hepatitis : report of successful treatment in three cases. *N. Y. J. Med.*, 150, 50, p. 1.393.
- MALLET-GUY (P.), FEROLDI (J.) et EICHOLTZ (L.). — Documents nouveaux sur la neurectomie periairtère hépatique dans le traitement des hépatites. *Mém. Acad. Chir.*, 1951, 34, p. 1.024.
- MANN (F.-C.). — The effects of complete and partial removal of the liver. *Médecine*, 1927, 6, p. 419.
- MANN (F.-C.) et MAGATH (T.-B.). — The production of chronic liver insufficiency. *Am. J. Physiol.*, 1922, 59, p. 485.
- MANN (J.-D.), BOLLMANN (J.-L.), HUIZENGA (K.-A.), FARRART et GRINDLAY (J.-H.). — Blood ammonia, experimental and clinical study in abnormalities of the liver and portal circulation. *Gastroenterology*, 1954, 27, p. 399-410.
- MOISSONIER (S.). — Etude de la toxicité des sels ammoniacaux et du mécanisme de leur action thérapeutique. *Thèse Paris*, 1921.
- MONGUIO (J.) et KRAUSE (F.). — Über die Bedeutung des NH_3 -Gehaltes des Blutes für die Beurteilung der Leberfunktion. Studien am normalem, leberbeschädigten und Eckschen Fistel Hund. *Klin. Wschr.*, 1934, 13, p. 1.142.

- MURPHY (T.), CHARMERS (T.), ECKHARDT (R.) et DAVIDSON (C.-S.). — Hepatic coma, clinical and laboratory observations on 40 patients. *New. Engl. J. Med.*, 1948, 239, p. 605.
- NASH (T.-P.) et BENEDICT (S.-R.). — The ammonia content of blood and its bearing on the mechanism of acid neutralization in the animal organism. *J. Biol. Chem.*, 1921, 48, p. 463.
- NELSON (W.-P.), ROSENBAUM (J.-D.) et STRAUSS (M.-B.). — Hyponatremia in hepatic cirrhosis following paracentesis. *J. Clin. Invest.*, 1951, 30, p. 738.
- NUSIMOVITCH (B.). — Cortisona en el coma hepático. *Sem. Med. Buenos-Aires*, 1951, 99.
- PHEAR (E.-A.), SHERLOCK (S.) et SUMMERSKILL (W.-H.-J.). — Blood ammonium levels in liver disease and « hepatic coma ». *Lancet*, 1955, 1, p. 836-840.
- PHILLIPS (G.-B.), SCHWARTZ (R.), GABUZDA (G.) Jr. et DAVIDSON (C.-S.). — The syndrome of impending hepatic coma in patients with cirrhosis of the liver given certain nitrogenous substances. *New Engl. J. Med.*, 1952, 247, p. 239-246.
- PRIBRAM (B.) et UPHAM (R.). — Treatment of hepatitis. *Rev. Gastr. N. Y.*, 1951, 18, p. 521-534.
- PRIEST (W.-M.), WHITEHEAD (T.-P.) et WHITTAKER (S.-R.-F.). — Effect of glutamic acid on the coma of hepatic failure. *Lancet*, 1953, 1 (264), p. 1.201.
- RABINOVITCH (C.-M.). — Découvertes biochimiques dans un cas rare d'atrophie aiguë du foie. *J. Biol. Chem.*, 1929, p. 333-335.
- RAPPAPORT (A.-M.). — Experimental, ischemia of the liver and hepatic coma. *Josiah Macy Found. Conference on liver injury N. Y.*, 1951, 78, p. 14.
- RAPPAPORT (A.-M.), MAC DONALD (M.-H.) et BOWY (Z.-J.). — Hepatic coma following ischemia of the liver. *S. G. O.*, 1953, 97, p. 748-762.
- RICHTER (D.) et DAWSON (R.-M.-C.). — The ammonia and glutamine content of the brain. *J. Biol. Chem.*, 1948, 176, p. 1.199.
- RIDDELL (A.-G.) et MAC DERMOTT (W.). — Hepatic coma. *Lancet*, 1954, 1, p. 1.263-1.267.
- RIFKIN (H.), MARKS (L.-J.), HAMMERMAN (D.-J.), BLUMENTHAL (M.-J.), WEISS (A.) et WEINGARTEN (B.). — Use of corticotropin and cortisone in acute homologous serum hepatitis. *Arch. Int. Med.*, 1952, 89, p. 32-40.

- ROSKAM (J.) et VAN CAUWENBERGE (H.). — Ictère grave et cortisone. *Acta. Clin. Belg.*, 1953, 8, p. 517-523.
- SBOROV (V.-M.) et SUTHERLAND (D.-A.). — Fatty liver following aureomycin and terramycin therapy in chronic liver disease. *Gastroenterology*, 1951, 18, p. 598.
- SCHWARTZ (R.), PHILLIPS (G.-B.), GABUZDA (G.) Jr. et DAVIDSON (C.-S.). — Blood ammonia and electrolytes in hepatic coma. *J. Lab. Clin. Med.*, 1953, 42, p. 499-508.
- SCHWARTZ (R.), PHILLIPS (G.-B.), SEEGRILLER (J.-E.), GABUZDA (G.) et DAVIDSON (C.-S.). — Les protéines du régime dans la genèse du coma hépatique. *New. Engl. J. Med.*, 1954, 251, p. 685-689.
- SEEGRILLER (J.-E.), SCHWARTZ (R.) et DAVIDSON (C.-S.). — The plasma « ammonia » and glutamic content in patients with hepatic coma. *J. Clin. Invest.*, 1954, 33, p. 984-988.
- SHERLOCK (S.), SUMMERSKILL (W.-M.), WHITE (L.-P.) et PHEAR (E.-A.). — Portal systemic encephalopathy: neurologic complications of liver disease. *Lancet*, 1954, 2, p. 453-457.
- SILEN (W.), HARPER (H.-A.), MAWDSLEY (O.-L.) et WEIRICH (W.-L.). — Effect of antibacterial agents on ammonia production within the intestine. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1955, 88, p. 138-140.
- SIMONIN (R.). — Le traitement des insuffisances hépatiques graves par l'association transfusions-glutamate de calcium. *Société de Médecine de Marseille* (12 janvier 1955).
- SINGH (I.-D.), BARCLAY (J.-A.) et COOKE (W.-T.). — Blood ammonia levels in relation to hepatic coma and the administration of glutamic acid. *Lancet*, 1954, 266, p. 1.004-1.007.
- SNELL (A.-M.) et BUTT (H.-R.). — Hepatic coma: observation bearing on its nature and treatment. *Trans. Ass. Am. Physicians*, 1951, 56, p. 321.
- SPENCE (J.-C.) et OGILVIE (A.-G.). — Cholemia, a clinical study of the nervous symptoms in liver atrophy. *Arch. Dis. Child.*, 1927, 2, p. 41.
- STAHL (J.). — Le mécanisme des troubles nerveux d'origine hépatique et portale. *Presse Médicale*, 1955, 63, p. 74.
- STAHL (J.), BOCKEL (K.), STRASSER (R.-T.) et DORNER (M.). — Episodes comateux au cours d'une cirrhose. Interprétation physiopathologique. Rôle de l'ammoniémie. Considérations thérapeutiques. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1955, N^{os} 17 et 18, p. 610-621.
- THIERS (M.) et VACHEZ (L.). — Les comas acétonémiques dans les insuffisances hépatiques graves de l'adulte (en dehors de la puerpéralité). *Ann. de Méd.*, 1932, 32, p. 5-17.

- TRAEGER (M.-S.), GABUZDA (G.-J.), BALLOU (A.-N.) et DAVIDSON (C.-S.). — Blood « Ammonia » concentration in liver disease and liver coma. *Metabolism*, 1954, 3, p. 99-107.
- Treatment of hepatic coma. *Lancet*, 1953, 1, p. 1.134.
- VACHON (A.), GILLY (R.) et CHAPUIS (J.). — Traitement par la cortisone des hépatites aiguës ictériques. *Lyon Médical*, 1954, N° 19, p. 393-399.
- VACHON (A.), LEHMANN (M.), GRANDMOTTET (P.) et ROBERT (J.). — Le traitement du coma hépatique par l'acide glutamique (à propos d'un cas). *Lyon Médical*, 1955, N° 5, p. 97-103.
- VACHON (A.), VINCENT (P.), ROBERT (J.) et GRANDMOTTET (P.). — Traitement des ictères infectieux prolongés par la cortisone. *Rev. Lyon Méd.*, 1955 (avril), p. 283-290.
- VAN CAULAERT (C.), DEVILLER (Ch.) et Mlle HALFF. — Troubles provoqués par l'ingestion de sels ammoniacaux chez l'homme atteint de cirrhose de Laennec. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, III, p. 739.
- VAN CAULAERT (C.), DEVILLER (C.) et Mlle HALFF. — Contribution à l'étude des cirrhoses de Laennec. Toxicité de l'ammoniaque. *Presse Médic.*, 1933, 41, p. 217-218.
- VAN SLYKE (D.-D.), PHILLIPS (R.-A.), HAMILTON (P.-B.), ARCHIBALD (R.-M.), FUTCHER (P.-M.) et HILLER (A.). — Glutamine as source material of urinary ammonia. *J. Biol. Chem.*, 1943, 150, p. 481.
- VORHAUS (F.) et VORHAUS (J.). — Effets protecteurs du traitement préalable par la cortisone, l'auréomycine et l'acide folique chez des rats au foie lésé par le tétrachlorure de carbone. *Gastroenterology*, 1954, 26, p. 887-893.
- WAELSCH (M.). — The metabolism of glutamic acid. *Lancet*, 1949, 256, p. 1.
- WAKIM (K.-G.) et MANN (F.-C.). — Effects of experimental cirrhosis on the intrahepatic circulation of blood in the intact animal. *Arch. Path. Chir.*, 1942, 33, p. 198.
- WALLEY (R.-V.). — Treatment of hepatic coma with sodium glutamate. *Lancet*, 1954, 1 (266), p. 157.
- WALSHE (J.-M.). — Observations on the symptomatology and pathogenesis of hepatic coma. *Quart. J. Med.*, 1951, 20, p. 421.
- WALSHE (J.-M.). — The effect of glutamic acid on the coma of hepatic failure. *Lancet*, 1953, 1, p. 1.075-1.077.
- WALSHE (J.-M.) et SENIOR (B.). — Disturbances of cystine metabolism in liver disease. *J. Clin. Invest.*, 1955, 34, p. 302-310.
- WEBSTER (L.-T.) et DAVIDSON (C.-S.). — Hepatic coma : effect of sodium glutamate. *J. Clin. Invest.*, 1954, 33, p. 971.

- WEIL MALHERBE (H.). — Metabolism of glutamic acid in brain. *Biochem. J.*, 1936, 30, p. 665.
- WEIL MALHERBE (H.). — Observation on tissue glycolysis. *Biochem. J.*, 1938, 32, p. 2.257-2.275.
- WEIL MALHERBE (H.). — Significance of glutamic acid for the metabolism of nervous tissue. *Physiol. Rev.*, 1950, 30, p. 549.
- WHITE (L.-P.), PHEAR (E.-A.), SUMMERSKILL (W.-H.-S.) et SHERLOCK (S.). — Ammonium tolerance in liver disease, observations based on catheterization of the hepatic veins. *J. Clin. Invest.*, 1955, 34, p. 158-168.
- WHITFIELD (A.-G.) et ARNOTT (W.-M.). — Transient disturbances of consciousness in hepatic cirrhosis. *Brit. M. J.*, 1951, 2, p. 1.054.
- WILDHIRT (E.). — Etudes sur le diagnostic et le traitement du coma hépatique. *Medizinische*, 1953, 45, p. 1.430-1.433.
- WISE (R.-A.). — The etiology and treatment of hepatic coma. *South. M. J.*, 1952, 45, p. 716-723.
- WOODROW (C.-E.), FROOME (K.) et LAWRENCE (I.-M.). — Acute hepatic necrosis: coma treated with sodium glutamate. *Lancet*, 1953, 2, p. 1.290-1.291.
- ZIMMERMANN (H.-J.), KORN (R.-J.) et WEINSTEIN (H.-G.). — Observations on the source of elevated blood ammonia levels in hepatic disease. *J. Lab. Clin. Med.*, 1954, 44, p. 960.
-

TABLE DES MATIERES

Introduction	11
Etiologie	13
Causes déclenchantes	15
Etude clinique	17
Les données anatomiques	23
Les données biochimiques	25
Les limites du Coma hépatique	33
Essai pathogénique	35
L'Ammoniaque dans la Pathogénie du Coma hépatique	43
Le traitement du Coma hépatique	55
Thérapeutiques classiques	57
Traitement par les antibiotiques	65
Traitement par la cortisone	71
Traitement par l'acide glutamique	81
Traitement par l'acide glutamique associé à la cortico- thérapie	93
Conclusions thérapeutiques	103
Conclusions	105
Index bibliographique	107
